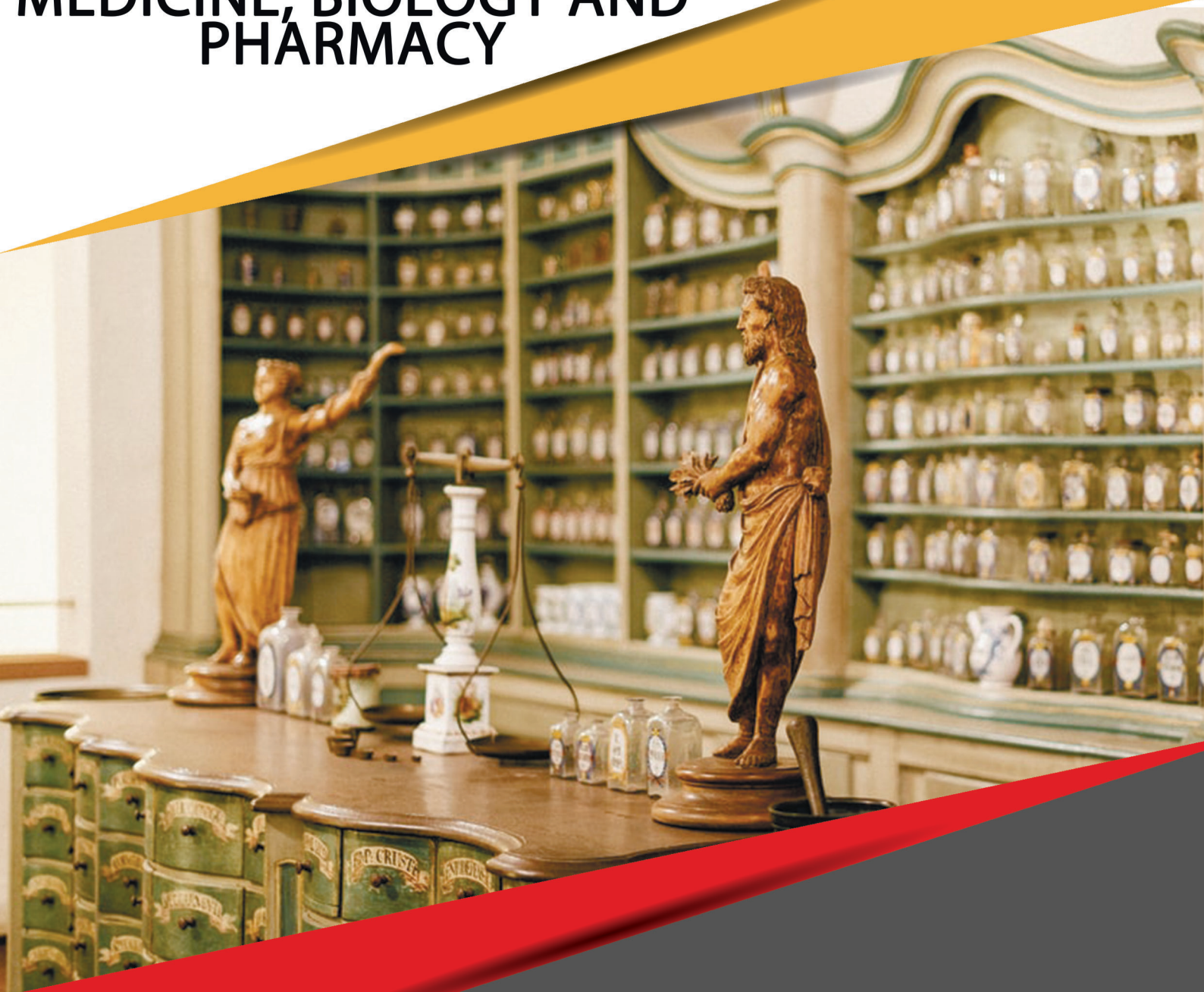


MONOGRAPH

TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINE, BIOLOGY AND PHARMACY



DOI 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.I
ISBN 978-1-63684-342-1
BOSTON (USA) – 2021
ISG-KONF.COM

ISBN - 978-1-63684-342-1

DOI- 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.I

*Trends in the development of
Medicine, Biology and
Pharmacy*

Collective monograph

Boston 2021

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN - 978-1-63684-342-1

DOI- 10.46299/ISG.2021.MONO.MED.I

Authors - Rusnak I., Suthar A., Kulachek V., Kulachek Y., Kovtun-Vodyanytska S., Levon V., Tomchuk V., Gryshchenko V., Дячук О.І., Goshchynsky V., Migenko B., Svidersky Y., Kolomiyets V., Kachan O., Kolomiyets N., Kurdil N., Posternak H., Skiba V., Posternak D., Pliuta I., Ivonin I., Каушанська О.В., Каньовська Л.В., Залявська О.В., Ніка О.М., Невірковець А., Бублій Ю., Рибальченко В., Видиборець С., Соколов В.Н., Цвиговский В.М., Корсун А.А., Юрко Е., Соломенник А., Kovach I., Bindiuhin O., Bindiuhina I., Lavreniuk Y., Беліков О., Белікова Н., Шайко-Шайковський О., Tkachenko O., Masiuk D., Hlebeniuk V., Bilan M., Vasilenko T., Видиборець С., Дерпак Ю., Кучер О., Горяінова Н., Корнус О., Корнус А., Шишук В., Скиба О., Данильченко О., Волощук Н.І., Таран І.В., Головенко М.Я., Пашинська О.С., Ларіонов В.Б., Ishchuk L., Myroniuk T., Ishchuk H., Гречана О., Сербін А., Лахтадир Т.В., Турбал Л.В., Дуда О.В., Tashchuk V., Nesterovska R.

REVIEWER

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

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

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

Illustrations © 2021 by the International Science Group and authors.

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

Cover art: International Science Group(iscg-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 in the development of Medicine, Biology and Pharmacy: collective monograph Rusnak I., Suthar A., Kulachek V., Kulachek Y., – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2021. 254 p. Available at : DOI-10.46299/ISG.2021.MONO.MED.I

TABLE OF CONTENTS

1. BIOLOGY		
1.1	Kovtun-Vodyanytska S., Levon V. BIOCHEMICAL SCREENING AS A COMPONENT OF THE INTRODUCTION PROCESS: QUANTITATIVE CONTENT OF FLAVONOLS IN RAW MATERIALS OF PLANTS OF SPECIES OF THE GENUS PYCNANTHEMUM MICHX. (LAMIACEAE)	6
1.2	Tomchuk V., Gryshchenko V. OBTAINING ISOLATED CELLS OF SMALL INTESTINE EPITHELIUM OF CATTLE	11
1.3	Дячук О.І. БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПРОМЕНЕВОГО УРАЖЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ	20
2. CLINICAL MEDICINE		
2.1	Goshchynsky V., Migenko B., Svidersky Y. RADIOFREQUENCY MONOABLATION WITH DELAYED ULTRASOUND-GUIDED SCLEROTHERAPY OF COLLATERAL VEINS AS A METHOD, SELECTED FOR OUTPATIENT TREATMENT OF SAPHENOUS VENOUS DISEASE OF LOWER EXTREMITIES	27
2.2	Kolomiyets V., Kachan O., Kolomiyets N. DIAGNOSING MERIDIONAL AMBLYOPIA IN ASTIGMATS ON THE BASIS OF ASSESSMENT OF ASYMMETRIES IN VISUAL ACUITY AND REFRACTION AS VECTOR QUANTITIES	34
2.3	Kurdil N. THE COMBINED DRUG POISONING – CURRENT PROBLEM OF CLINICAL TOXICOLOGY	45
2.4	Posternak H., Skiba V., Posternak D., Pliuta I., Ivonin I. CARBON MONOXIDE. DANGER NEARBY	51
2.5	Rusnak I., Suthar A., Kulachek V., Kulachek Y. THE BENEFIT OF FIBER DIET FOR PREVENTION AND TREATMENT OF THE CARDIOVASCULAR DISEASES	58

2.6	Каушанська О.В., Каньовська Л.В., Залявська О.В., Ніка О.М. ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ В МЕЖАХ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ X	62
2.7	Невірковець А., Бублій Ю., Рибальченко В., Видиборець С. ЗМІНИ ВМІСТУ ВІЛЬНОГО ГЕПАРИНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ	68
2.8	Соколов В.Н., Цвиговский В.М., Корсун А.А. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ (УЗИ, КТ) И ИХ СОПОСТАВЛЕНИЙ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	82
2.9	Юрко Е., Соломенник А. ДИСБИОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	90
3.	DENTISTRY	
3.1	Kovach I., Bindiuhin O., Bindiuhina I., Lavreniuk Y. РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ЛАТЕРАЛЬНИХ ТРГ. ВПЛИВ ТИПІВ РОСТУ НА ФОРМУВАННЯ РЕЦИДИВУ	95
3.2	Беліков О., Белікова Н., Шайко-Шайковський О. ДЕЯКІ БІОМЕХАНІЧНІ АСПЕКТИ ВТОРИННИХ ЗУБОЩЕЛІПНИХ ДЕФОРМАЦІЙ	104
4.	DISEASES	
4.1	Tkachenko O., Masiuk D., Hlebeniuk V., Bilan M., Vasilenko T. ETIOLOGICAL STRUCTURE OF MYCOBACTERIAL INFECTIONS OF ANIMALS IN THE DNIPROPETROVSK REGION	112
4.2	Видиборець С., Дерпак Ю., Кучер О., Горяїнова Н. ТРАНСФУЗІЙНОТРАНСМІСИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	126
4.3	Корнус О., Корнус А., Шищук В., Скиба О., Данильченко О. ГЕОЕПІДЕМІОЛОГІЯ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НАСЕЛЕННЯ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ (УКРАЇНА)	167

5.	INNOVATION	
5.1	Волощук Н.І., Таран І.В., Головенко М.Я., Пашинська О.С., Ларіонов В.Б. АНАЛІЗ ЗМІН ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЕВО-СУДИНОЇ СИСТЕМИ БЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ІНТРАГАСТРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ЇМ ПРОПОКСАЗЕПАМУ У РІЗНИХ ДОЗАХ.	175
6.	PHARMACY	
6.1	Ishchuk L., Myroniuk T., Ishchuk H. PROSPECTS FOR THE USE OF SPECIES OF THE GENUS SALIX L. IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY	184
6.2	Гречана О., Сербін А. ХЕМОТАКСОНОМІЯ ТА ІНТРОДУКЦІЯ ЛЮЦЕРНИ ПОСІВНОЇ З ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ЦІЛЯМИ	194
7.	THEORETICAL MEDICINE	
7.1	Лахтадир Т.В., Турбал Л.В., Дуда О.В. ФЕНОМЕН ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СИНДРОМУ: СИМПТОМИ І ДІАГНОСТИКА	206
8.	THERAPY	
8.1	Tashchuk V., Nesterovska R. NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AS A PROGNOSTIC MARKER OF ADVERSE EVENTS OF HEART FAILURE	214
	REFERENCES	218

SECTION 1. BIOLOGY

1.1 Biochemical screening as a component of the introduction process: quantitative content of flavonols in raw materials of plants of species of the Genus *Pycnanthemum* Michx. (Lamiaceae)

Complex introduction studies of plants provide for the biochemical assessment of their raw materials in order to establish their useful properties, safety and suitability for use. The positive effect of flavonols on the functioning of the human body, participation in ensuring the process of reproduction in plants makes them essential organic compounds.

Flavonols are plant pigments that have a bright yellow color and are the most numerous and widespread class of flavonoids [1-2]. Today, scientists are of the opinion that the content of flavonols in plants has increased over the course of evolution precisely because of their ability to protect the plant from damage by the sun's rays. Similarly, flavonols in the human body protect against free radicals and products of oxidative metabolism [3].

In a free state, flavonols are rarely found in plants, usually in the form of O- and C-glycosides [4]. In the plant organism, flavonols and flavonones act as anthocyanin copigments, which lead in the formation of color. In addition to petals, flavonols, together with anthocyanins and chalcones, are concentrated in the generative organs of the flower, including pollen grains. There is a hypothesis that flavonols play a structural role in the membranes of the pollen tube and are essential during the penetration of pollen into the pistil [5].

Flavonols, depending on their structure, have a versatile effect on the human body. The important types of pharmacological action of flavanols include P-vitamin, diuretic, cardiogenic and hypotensive activity, antispasmodic, diuretic, antioxidant, sedative, choleric, hemostatic action. They exhibit antiulcer, wound healing, antitumor effect. Kaempferol, morin, myricetin have a diuretic effect; quercetin, rutin act primarily as antispasmodics; gossipetin, morin, quercetagenin, quercetin – antioxidant; ramnetin,

morin – bactericidal; myricetin, quercetagenin, isorhamnetin stimulate cardiac activity; robinin, lespedin, biorobin, diorobin, hyperoside have a hypoazotemic property; gossypol is anticarcinogenic [1, 6-7]. Flavonols such as quercetin, rutin and others restore the strength of the so-called "tired" or hypodynamic heart, normalize the pulse. Quercetin, morin and myricetin inhibit lipid oxidation by more than 80 % [8- 9]. Certain substances from the group of flavonols exhibit P-vitamin activity, enhances the effect of ascorbic acid on the human body [10]. The researchers found that the development of dementia caused by Alzheimer's disease has a direct relationship with low consumption of flavonols: in people who had a high content of flavonols in the diet, the incidence of such dementia was 48% less [3]. It was also found that flavanols exhibit a modifying effect on hemoglobin, can be protectors and reducers in methemoglobin reactions that occur in erythrocytes, and can be used to prevent diabetic complications [11-12]. The flavonols quercetin, myricetin and rutin are stronger antioxidants than traditional vitamins. Their impact on human health has not yet been fully established, but research results indicate a decrease in the risks of cancer, in particular pancreatic cancer in smokers, coronary heart disease and stroke [13-14].

Antimicrobial properties of flavonols were found against the causative agent of gingivitis *Porphyromonas gingivalis* [15]. The consumption of flavonols also has a good effect on the friendly microorganisms present in the intestines and human microbiota [3].

Flavonols are the most abundant flavonoids found in foods and in nature. The level of their accumulation in plant raw materials largely depends on weather conditions [16]. Since their biosynthesis is stimulated by light, the locations of their accumulation are the integumentary and air tissues of the organs of plants and fruits, but in berries they are contained in the pulp and seeds [2].

In practice, since ancient times, flavonols have been used to dye wool and silk fabrics [2]. Today – for the stabilization of edible fats, in the canning of fruits and berries (pears, apples, pomegranates, grapes, blueberries, etc.). Together with anthocyanins, they are used in the confectionery industry as natural dyes [15]. Flavonols impart an astringent taste [17].

The genus *Pycnanthemum* Michx. is a new plant introduced for Ukraine. The natural range of species of this genus is in North America: mainly the eastern and central parts of the United States. One of the research species, *P. californicum* Norr. ex Durand, is endemic to California.

Species of the genus *Pycnanthemum* are perennial herbaceous plants whose aerial organs contain essential oil. Due to the content of volatile compounds, the raw materials have a flavor and taste that resemble mint.

For our experimental studies, we used plants of three species of the genus *Pycnanthemum* – *P. californicum*, *P. virginianum* (L.) T. Durand & B.D. Jacks. ex B. L. Rob & Fernald, *P. tenuifolium* Schrad. These plant species grow in open ground conditions, as can be seen from the Figure, on the collection of non-traditional essential plants of the M. M. Gryshko National Botanical Garden of National Academy of Sciences of Ukraine (NBG).



P. californicum



P. virginianum



P. tenuifolium

Figure. General view of plants of the genus *Pycnanthemum* Michx., introduced in the conditions of the M. M. Gryshko National Botanical Garden of National Academy of Sciences of Ukraine

Comprehensive research includes for biochemical screening of plants, contributes to the generalization of the useful properties of these introduced species and creates prerequisites for further use.

The raw material of *P. californicum*, *P. virginianum*, *P. tenuifolium* is a blend of inflorescences, leaves and soft parts of shoots. The only exceptions are the lower parts of the shoots, which, depending on the type of plant, have either a woody quality or are too dense, therefore they are not considered as a raw material component. When rubbed dry, the raw material has aroma and taste, green or green-gray color.

Table 1.

Raw material productivity of introduced species of the genus *Pycnanthemum* Michx.

Indicators productivity	<i>P. virginianum</i>		<i>P. tenuifolium</i>		<i>P. californicum</i>	
	$\bar{x} \pm m$	σ	$\bar{x} \pm m$	σ	$\bar{x} \pm m$	σ
Mass of freshly cut plant (1 shoot), g	9,0±1,52	4,81	5,55±0,302	1,17	29,3±8,07	9,53
Mass of raw material, g	7,61±1,34	4,23	4,42±0,26	1,02	22,1±5,45	8,17
Mass of air-dried raw materials, %	42,5	-	43,4	-	40,9	-
Shrinkage raw materials	2,35	-	2,304	-	2,44	-

It was found that the yield of raw materials in an air-dry form is practically the same between these plant species and is in the range of 41-43%, which are presented in Table 1.

In the context of biochemical studies, the raw materials of introduced species were analyzed in laboratory conditions to determine the quantitative content of flavonols. Note that the content of flavonols in plant materials that a person uses or consumes is quite different. The highest content is noted in capers – 490 mg / 100 g fresh weight [18]. In berries of varietal currant within the range of 10.4-29.4 mg / 100 g [16]. The well-known enrichment of barley grain for the content of flavonols, due to which the grain exhibits a high antioxidant effect, especially the grain of Wax barley – the Canadian bare-grain Alamo variety. The total content of flavonols in barley grain is 325-527 mg / kg [19].

Table 2.

The content of flavonols in the leaves of species of the genus *Pycnanthemum* Michx.

Species plant	Flavonol content, mg /100 g (dry weight)
<i>Pycnanthemum californicum</i>	185,367± 4,459
<i>Pycnanthemum virginianum</i>	135,164± 3,344
<i>Pycnanthemum tenuifolium</i>	115,855± 2,229

According to the analysis results, the raw material of *P. californicum* plants turned out to be the most enriched in flavonols – 185.4 mg / 100 g, which is 27% and 37% higher than the content in *P. virginianum* and *P. tenuifolium*, respectively, as shown in the table. 2.

Taking into account the results of experimental studies, it can be argued that for the introduction in Ukraine under NBG conditions, the raw materials of rare North American species of the genus *Pycnanthemum* – *P. californicum*, *P. virginianum*, *P. tenuifolium* are enriched in flavonols. The content of flavanols in the raw material introduced in the range of 115.9-185.4 mg / 100 g dry weight. The enrichment of raw materials with these organic substances creates the prerequisites for the use of these species with therapeutic and prophylactic as a source of flavonols.

1.2 Obtaining isolated cells of small intestine epithelium of cattle

As is known, for the study of biochemical parameters of the small intestine epithelium, the use of isolated epithelial cells is the most acceptable, which makes it possible to exclude the effect on the studied parameters of the contribution of cells of other tissues present in such complex formations as the intestinal mucosa [20–26].

To date, there are many methods developed for different experimental conditions and different research objects [25]. At the same time, there are no reports in the literature of a method for obtaining cells from the small intestine of cattle [26]. Therefore, in this part of the paper, the results of studies on the selection of optimal experimental conditions and the effective method of obtaining isolated cells of the small intestine epithelium of cattle are described.

The research used cattle of black and motley breed. Before the research in the educational establishment, experimental groups of animals were clinically healthy adult cattle aged 3–5 years, newborn calves aged 3–5 days – healthy and sick with acute digestive disorders.

Adult animals of cattle were used in experiments according to two schemes, depending on the tasks of the experiment [25]:

a) to develop a method for producing isolated epithelial cells, small intestine sites were selected in a meat-packing plant, washed with 0.9% NaCl, pH 7.4 and transported to the place of studies in the cold at 4–8 °C;

b) studies of metabolism, the state of exchange of cyclic nucleotides, enzymes, prostaglandins, were carried out in isolated epithelium obtained from experimental animals, as described below.

Preparation of intestinal epithelial cells by various methodological approaches. Originally, the chemical citrate-EDTA method was studied, as the most simple and economical. Sequential incubation with solution (A) containing sodium citrate for 10 min, and then solution (B) for 15 min, allows a suspension of single epithelial cells from the mucous membrane that retain the morphological structure and polarity (apical and basal parts) when analyzed by light microscopy. We have also

studied the possibility of using the enzymatic method of obtaining epithelial cells, since other methods-scraping, vibration, rotation of the intestine [20] are not currently applied.

The enzymes chosen were the most widely used enzymes – hyaluronidase, collagenase and the method developed using the proteolytic complex *Aspergillus oryzae* under the brand name Acrizim-III ("Diagnosticum", Lviv).

Criteria for the effectiveness of the application of these enzymes were selected:

a) the ability of enzymes to maximal release into the incubation environment of epithelial cells; b) the absence of large aggregates and epithelial beds; c) the homogeneity of the suspension; d) the nature of the cells obtained; e) satisfactory values of intravital metabolic parameters.

As a result, it has been established that Acrizim-III possesses the minimum efficiency in the separation of epithelial cells from 1 cm² of the intestinal wall (along the serous membrane), and the maximum – of collagenase. Hyaluronidase reached 81% of the collagenase efficiency for 5 min, 77% for 15 min and 69% for 30 min incubation, but at the same time, the presence of aggregates and epithelial layers was greatest when using hyaluronidase and especially the citrate/EDTA method, as was noted in [21]. In the case of the use of collagenase and, especially, Acrizim-III, the cell suspension was devoid of aggregates, was homogeneous, and after precipitation and washing by centrifugation (in the angular rotor) with light shaking, it again turned into a homogeneous suspension.

Thus, by the efficiency of cell separation, the homogeneity of their suspension, the amount of material, the most appropriate is the use of collagenase. Most cells retained a monologic polarity with a clearly distinguishable apical (Fig. 1, 2) (macroverse) and a basolateral particle, an elongated cylindrical shape with a brush border on the top, structured by the cytoplasm.

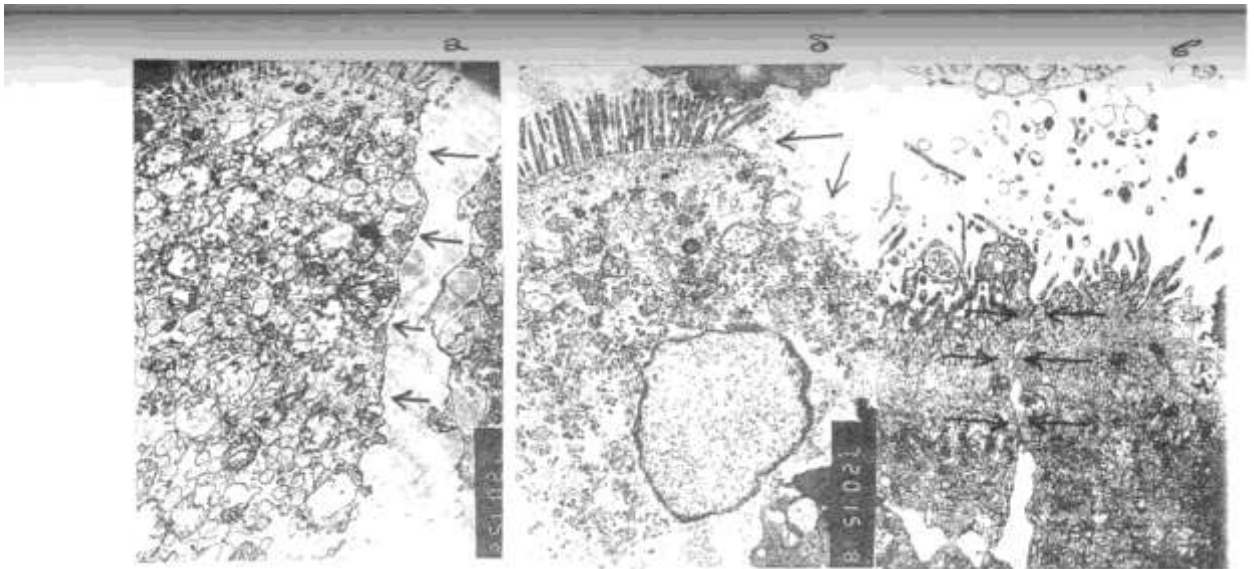


Figure 1. Electron microscopic, characteristic of isolated small intestine cells of cattle, obtained by various methods: a – 0.05% collagenase; b – 0.1% of hyaluronidase; c – citrate/EDTA/. The arrows indicate the high native activity of the apical and basal part of the cell membrane (a), the damage to the apical membrane (b), the presence of clusters of cells (c). x 7200.

At the same time, the incubation of cells under physiological conditions for 120 min revealed a high yield of cytosolic enzyme lactate dehydrogenase from cells obtained with the help of Acrizim-III, which may indicate their low viability.

Evaluation of the metabolic activity of the epithelium obtained by various methodological approaches. The characteristics of the metabolic and functional characteristics of the isolated cells is crucial for the entire technique. This is especially important if it is necessary to maintain a culture of epithelial cells. The criteria for evaluating cells include a number of biochemical (lactate, pyruvate, citrate, etc.) and functional (transport of amino acids, sugars, inclusion of nucleotide bases) indicators. In some cases, the main goal is the speed of the study of the required indicators, and therefore there is no need for a thorough evaluation of the preparations obtained.

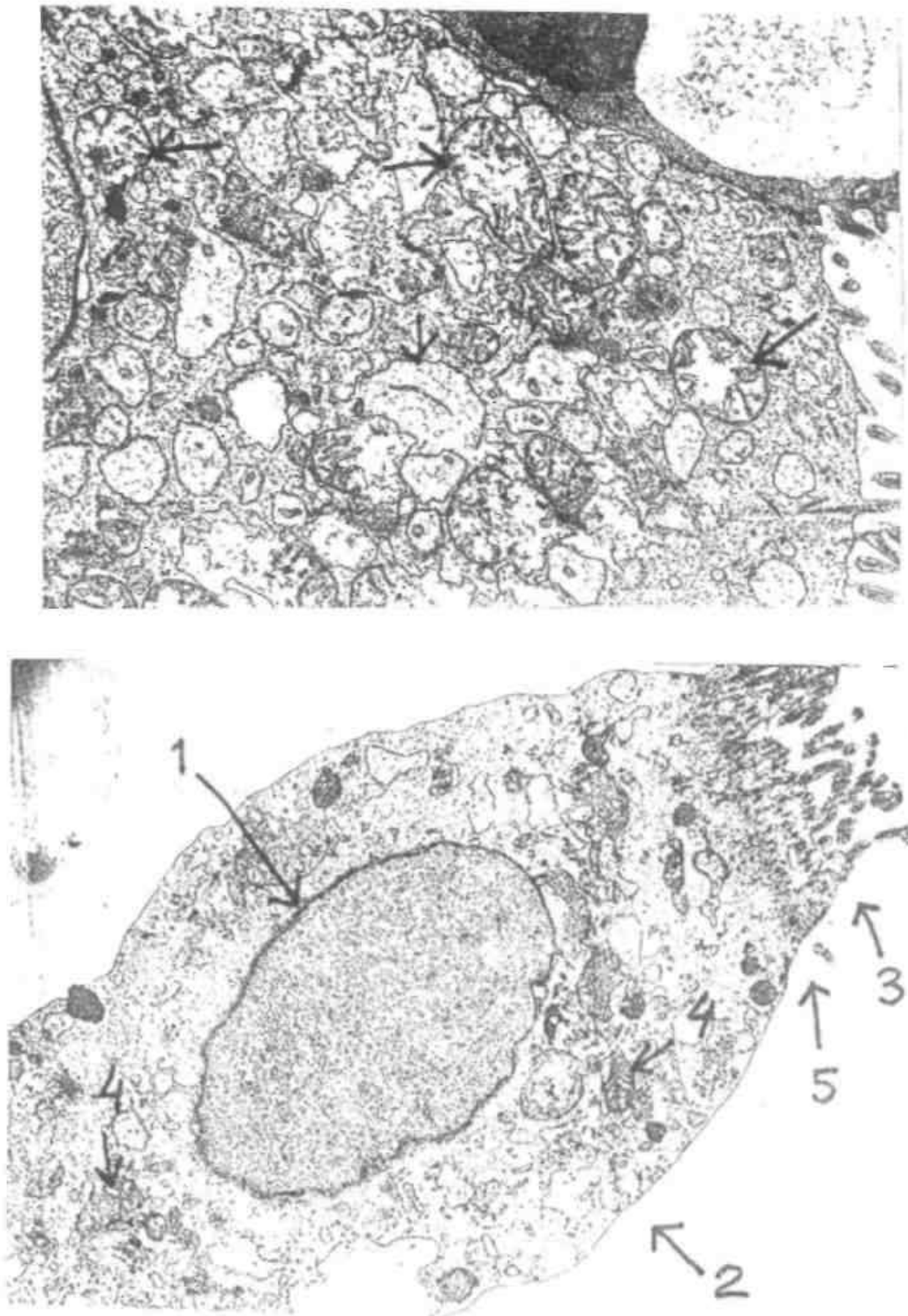


Figure 2. Electron microscopic characteristics of isolated small intestine epithelial cells of cattle, obtained with 0.1% Acrizim-III (a). A typical epithelial cell: 1 – nucleus; 2 – the basolateral membrane; 3 – apical membrane; 4 – mitochondria; 5 – area of apical intercellular contacts.

In view of the fact that epithelial cells were used immediately in our studies, the evaluation of their metabolic activity in obtaining enzymes differing was reduced to the study of glycolysis substrates as the main way of energy supply to the intestinal epithelium [22].

As might be expected, depending on the procedure, differences were found in the content of pyruvate, lactate, in the kinetics and specific activity of lactate dehydrogenase. It is known from the literature that the treatment of cells with hyaluronidase is more severe [23] than the use of collagenase [24]. As shown by studies using Akrizim-III to isolate the pyramidal neurons of the rat hippocampus, the amplitude of the chemoactivated currents in the neuron was an order of magnitude higher (0.724 and 8.520 nA) compared to collagenase. The advantages of Acrizim-III before collagenase, in these studies, was confirmed by a similar difference in the registration of potential-dependent sodium currents.

The effect of these enzymes on the epithelial tissue of the small intestine of cattle has its own characteristics – the highest metabolic activity was detected by the action of Akrizim-III, and the smallest – with the use of collagenase. Taking into account the data of electron microscopic studies and low cell viability during the time of incubation with the use of Akrizim-III, it can be concluded that the increase in metabolic activity in this case is aimed at replenishment of energy costs, which in turn are aimed at strengthening the life support systems of the cell (Na^+ , K^+ pump).

In support of this view, similar collagenase effects of opposite direction are directed: with a high yield of cells, high plasma membrane safety for 120 min after the production of isolated epithelial cells, opposite metabolic activity is observed in comparison with Acrizim-III.

Thus, taking into account the indices of cell viability, the amount of material obtained, we propose two working schemes for isolating isolated cells of the small intestine epithelium of cattle using: a) 0.05% collagenase, as a highly specific method of cell disaggregation; b) citrate/EDTA, as a sufficiently effective and, at the same time, economical method.

Scheme of obtaining cells of the small intestine epithelium of cattle. The use of collagenase involves the following steps. After selection of the intestine and removal of chyme, it is washed with physiological saline, pH 7.4, which has been cooled to 4–6 °C. A segment of the intestine 10–15 cm in length is turned out and placed in an incubation medium (see mat. and meth.) at 37 °C, which is pre-blown to saturation (4–6 min) with 95% O₂ and 5% CO₂, and before application of the intestinal region, the collagenase enzyme is added to a concentration of 0.05% and incubated for 15 min with a gentle shaking at a frequency of 45–60 times per minute.

At the end of the incubation, the intestinal tract is removed and the cell suspension is filtered through 4 layers with a pre-moistened gauze incubation medium. The resulting filtrate is centrifuged at 500 g in an angular rotor for 5 min. The supernatant is discarded, and the precipitate is diluted with an oxygenated incubation medium but not containing collagenase and centrifugation is repeated under the same conditions. The cell washing procedure is repeated 2–3 times. The final precipitate of isolated epithelial cells is resuspended in isolation medium to a concentration of 1–4 mg protein cells/cm³.

Thus, the developed procedures for obtaining isolated cells of small intestine epithelium of cattle using collagenase and citrate/EDTA are quite acceptable for studying various intravital biochemical parameters, comparative studies in the age range or for studying pathologies of the digestive canal – enteropathology with diarrhea phenomena.

Characteristics of energy metabolism in the epithelium of the small intestine of adult cattle, healthy and sick enteropathology of newborn calves. Features of nutrition and digestion of cattle are now widely reflected in the research of many scientists, which makes it possible to identify cattle for organizing the digestive canal among other animals. Studies Tomchuk V.A. et al. [25–35] established the structural and functional characteristics of subcellular elements of the small intestine epithelium. In this case, differences in the lipid composition of the epithelial cell membrane [25, 36] of enzyme activity [28, 29, 33] were established in norm and in pathology in acute digestive disorders. To date, there are a number of differences in biochemical

parameters between newborns and adults [25, 37, 38]. Taking into account that the hydrolytic, transport, regulatory (cAMP and cGMP) function of the epithelium has a high dependence on energy supply, in this part of the work the characteristic of the state of energy metabolism in the epithelium of the small intestine of adult cattle, newborns healthy and sick with enteropathology of calves is given.

For the content of metabolites of glycolysis and the cycle of tricarboxylic acids in isolated small intestine epithelium of cattle, it is possible to characterize the degree of metabolism in adult animals, especially in newborn calves and changes in pathology. Thus, in adult cattle, a low level of pyruvate, characteristic for glycolysis, can be noted with a high lactate content. The lactate/pyruvate ratio is 37. Newborn healthy calves, compared with adults, significantly lower lactate levels, along with a low content of pyruvate, citrate and lactate dehydrogenase activity. In newborn animals with enteropathology, in comparison with healthy animals, the content is increased: 3 times – pyruvate; 2.5 times lactate; in 18,8 times – citrate and 2,4 times lower the activity of lactate dehydrogenase.

It is known that the main energy source of the epithelial tissue of the small intestine is glycolysis. Despite the fact that the characterization of metabolic processes in the intestinal epithelium is widely covered in the literature, interpretation and comparative analysis of metabolic indicators are difficult due to the use of various drugs – intestinal or mucosal scrapings, which contain cells of other tissues . In this respect, the papers, where isolated epithelial cells were used, deserve attention. According to the data of, the concentration of lactate in the small intestine epithelium of the rat is 16 mM and, according to the authors, is 50 times higher than the pyruvate content.

In original studies using proton NMR spectroscopy in the chicken epithelium, the lactate level is 6.5 mM. If we take the intracellular volume of 1 mg of cells within 5–10 μ l, then the level of lactate in the epithelium of bovine animals will be about 73.0–36.5 mM, according to our data. This can be explained either by the specific feature of the research object – cattle, the main product of which is the carbohydrate food [39–

43], or reflect the typically high glycolysis level characteristic of this small intestine-jejunal section [44].

At the same time, the specific activity of lactate dehydrogenase in bovine epithelium is commensurate with the data obtained for isolated rat epithelium [45].

The low level of metabolites in healthy newborn calves, on the one hand, does not agree with sufficiently intensive transport processes during this period of development [46], but on the other hand it can be explained by the receipt of many components of energy metabolism from colostrum or characteristic of newborns state of carbohydrate metabolism. As shown [46], the rate of glucose oxidation in the intestinal sections of the intestines of newborn rats is very low until 21 days of development – during the period of feeding them with mother's milk. When switching to independent feeding, the rate of glucose oxidation and lactate production increases 3–4 times [46]. This explains the low level of lactate, citrate, pyruvate in healthy newborn calves. The pathological state of the digestive canal leads to a violation of the electrolyte balance of the organism [27, 46, 47] and affects the function of the epithelium [48–51], and according to our data changes intracellular homeostasis. The high level of citrate (18.8 times higher) in the epithelium of the small intestine of patients with enteropathology of newborn calves, in comparison with healthy calves, indicates the inhibition of oxidative processes in the mitochondria, which may be due either to insufficiency of the oxygen supply of the epithelium [52], or to inhibition by another mechanism. According to [32], suppression of oxidative phosphorylation by oligomycin or rotenone leads to a change in the course of glycolysis activation.

Proceeding from this, the increase in the level of lactate observed in the epithelium of newborn calves during diarrhea indicates activation of the glycolysis processes. In addition, the condition of animals during the period of illness can be conditionally regarded as a state of hunger, which can also lead to the activation of glycolysis [53]. At the same time, a decrease in the specific activity of lactate dehydrogenase in the epithelium in enteropathology can be explained by inhibition by a high level of pyruvate. In addition to the presented results from the calculated value for the NAD^+/NADH ratio, which is 242.7, 547.7 and 659.2 respectively for adult cattle,

newborns healthy and diarrhea patients, the conclusion is that in the epithelium of patients animals are inhibited by reductive reactions.

Thus, isolated small intestine epithelial cells isolated with collagenase or citrate/EDTA retain their metabolic parameters, native cell membrane, morphological polarity and can be recommended for studying various biochemical characteristics. The peculiarities of metabolic processes (a decreased state of glycolysis, a cycle of tricarboxylic acids) in isolated small intestine epithelium of healthy newborn calves are established, in comparison with adult animals, which can characterize a special (colostrum) feeding period. In patients with enteropathology with diarrhea syndrome of newborn calves, activation of glycolytic processes is observed with simultaneous inhibition of oxidative processes, which, apparently, reflects the pathological state of the tissue.

1.3 Біохімічні механізми розвитку променевого ураження імунної системи організму

Контроль за генетичною стабільністю організму та захист від проникнення і розповсюдження чужорідних субстанцій здійснюється за допомогою імунної системи. Тому порушення її стану під впливом несприятливих зовнішніх факторів, включаючи іонізуючу радіацію, створюють умови для нагромадження аберантно-змінених клітин, які є злоякісними для даного організму [54].

На даний час, в умовах локальних військових конфліктів і глобального геополітичного протистояння не можна виключати можливість використання ядерної зброї. Спеціальні технології пов'язані зі знищенням і утилізацією ядерних боєприпасів; зняття з експлуатації ядерних реакторів, які вичерпали експлуатаційний ресурс; конверсія ядерної промисловості; ядерні вибухи, які проводяться в інтересах народного господарства; діагностичні випромінювальні прилади; сховища радіоактивних відходів; радіохімічні підприємства з радіонуклідними джерелами; перевезення радіоактивних матеріалів - ось далеко неповний перелік небезпечних об'єктів з іонізуючим випромінюванням. Знання наслідків дії на людський організм іонізуючого випромінювання, цього небезпечного фізичного чинника, який все ще широко використовує людство, доки не будуть відкриті нові, менш небезпечні джерела енергії - необхідні військовим лікарям [55].

Центральне місце в здійсненні імунної реактивності належить лімфоїдним клітинам, які характеризуються найбільшою радіочутливістю. Уже в ранні періоди постпроменевого впливу тут відбуваються порушення стабільності геному, метаболізму, проникності лімфоцитів та їх фрагментація з формуванням апоптозних тілець [56]. На сьогоднішній день в сучасній радіобіології актуальним є більш детальне вивчення біохімічних механізмів розвитку променевого ураження організму. Так як нами попередньо встановлено, що в лімфоїдних клітинах мають місце пострадіаційні зміни активності Ca^{2+} /кальмодулін- і cGMP-залежних кіназ, які пов'язані із неспецифічним

адаптаційним синдромом клітинної системи, що виникає у відповідь на дію радіації, то перед нами постало завдання вивчити основні механізми змін СаМ- і G-кіназних активностей при променевих впливах на організм, що є актуальним і важливим питанням сучасної радіобіології при вивченні виникнення та розвитку різних порушень на молекулярному рівні.

Пострадіаційні зміни сGMP- і Са²⁺/кальмодулін-залежних протеїнкіназ можуть бути викликані порушенням ферментно-субстратної взаємодії та з'єднанням кіназ з регуляторами їх активності, а також змінами основних фізико-хімічних і каталітичних властивостей ферментів. Дані припущення були покладені в основу експериментів по вивченню функціонування G- і СаМ-кіназ при дії променевого фактору. Для обох ферментів визначали оптимальні умови протікання фосфотрансферазної реакції, залежність активності кіназ від концентрації водневих іонів в інкубаційному середовищі, гідродинамічні розміри ферментативних препаратів та субстратну специфічність сGMP- і Са²⁺/кальмодулін-залежних протеїнкіназ, характеристики яких суттєво не змінювались при впливі на організм іонізуючого випромінювання в сублетальних дозах.

Тому, можливо, що пострадіаційні зміни активності досліджуваних ферментів пов'язані безпосередньо із проходженням фосфотрансферазної реакції. Як відомо, G- і СаМ-кінази є двохсубстратними ферментами: донором фосфату виступає АТР [57], а акцептором фосфатної групи, яка переноситься ензимом від АТР, можуть бути білкові субстрати різної природи [58]. Далі більш детально зупинимось на кожному із розглянутих ферментів. В проведених дослідженнях ми спостерігали, що дія рентгенівського опромінення в малих дозах в лімфоцитах селезінки приводила до суттєвих змін у взаємодії сGMP-залежної протеїнкінази з субстратом фосфотрансеразної реакції гістоном Н2В, що відбивалось на зростанні спорідненості ензиму до даного білкового субстрату. Відмічали порушення взаємодії G-кінази з АТР при опроміненні тварин в дозі 0,5 Гр, на що вказувало зменшення спорідненості ферменту до аденозинтрифосфату.

Для здійснення процесу фосфорилування необхідною умовою є наявність іонів Mg^{2+} в інкубаційному середовищі, оскільки справжнім субстратом фосфотрансферазної реакції є Mg^{2+} -АТФ [57]. Нами визначалась залежність активності сGMP-залежної протеїнкінази від концентрації іонів Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} . Вплив рентгенівського опромінення в дозах 0,5 і 1 Гр не відображався на активації ферменту іонами Mn^{2+} , що не можна віднести до залежності активності G-кінази від іонів Mg^{2+} і Ca^{2+} , яка різко зростала, а відхилення від контрольних значень K_A свідчили про зменшення спорідності даного ензиму до Mg^{2+} і Ca^{2+} . Різке збільшення швидкості фосфотрансферазної реакції при активації іонами Ca^{2+} узгоджується із підвищенням його внутрішньоклітинної концентрації та залежним в часі зростанням рівня сGMP в цитозолі лімфоцитів селезінки при дії невисоких доз іонізуючої радіації.

Таким чином, взаємодія сGMP-залежної протеїнкінази з субстратами реакції фосфорилування та активація ензиму іонами двохвалентних металів є чутливими до дії іонізуючого випромінювання в досліджуваних дозах. Але отримані нами зміни проходження фосфотрансферазної реакції не можуть бути єдино можливим фактом, який здатний пояснити інактивацію ферменту виділеного із розчинної фракції лімфоцитів селезінки.

Тому зовсім реально, що уражаюча дія рентгенівського опромінення на G-кіназу може бути зосереджена на рівні механізмів регуляції її активності зі сторони сGMP та процесу автофосфорилування. При впливі на організм іонізуючої радіації відбувалось підвищення максимальної активності сGMP-залежної протеїнкінази лімфоїдних клітин при активації сGMP: з підвищенням дози опромінення ефект підсилювався. Крім цього, дія променевого фактору ніяк не проявлялась на спорідненості ензиму до циклічного сGMP. Це виступає додатковим доказом того, що уже в ранній період впливу іонізуючого випромінювання в лімфоцитах селезінки змінюється стаціонарний рівень сGMP в напрямку підвищення [59], пов'язаний із зростанням внутрішньоклітинного Ca^{2+} , що в результаті призводить до збільшення максимальної активації G-кінази сGMP.

Важливим механізмом регуляції активності cGMP-залежних протеїнкіназ є автофосфорилування в присутності АТР і іонів Mg^{2+} [60]. Для дослідження реакції автофосфорилування був одержаний препарат ферменту, що містив слідові кількості циклічних нуклеотидів. Даний процес проходив досить повільно і в низькій ступені, тільки додавання cAMP підвищувало його початкову швидкість. Вплив іонізуючої радіації в дозах 0,5 і 1 Гр на реакцію автофосфорилування G-кінази в лімфоцитах селезінки щурів призводить до зростання спорідненості ферменту до АТР із збільшенням дози опромінення, що напевно, визване інтенсифікацією автофосфорилування холоферменту. Крім цього, відбуваються порушення взаємодії cGMP-залежної протеїнкінази з основним активатором фосфотрансферазної реакції - cGMP, що відображається на зниженні каталітичної активності ензиму. Біологічне значення автофосфорилування ще вивчається, але враховуючи отримані нами дані, доцільним є припущення участі цього процесу в гальмуванні G-кінази через циклічний гуанозинмонофосфат. Відмічена також тенденція до зниження спорідненості автофосфорильованої cGMP-залежної протеїнкінази до cAMP, яка властива ферменту після дії іонізуючого випромінювання в дозах 0,5 і 1 Гр. Отже, ступінь впливу cAMP на реакцію автофосфорилування, в загальному, після дії променевого фактору зменшується, причому доля цього зменшення зростає із збільшенням дози опромінення.

Таким чином, в основі пострадіаційних змін активності cGMP-залежної протеїнкінази, що спостерігались нами в початкових дослідженнях, лежать порушення у взаємодії ензиму з одним із субстратів фосфотрансферазної реакції - АТР, ефекті активації G-кінази іонами Mg^{2+} і Ca^{2+} та регуляції активності ферменту зі сторони автофосфорилування. Крім цього, враховуючи те, що кращим субстратом для cGMP-залежної протеїнкінази є гістон H2В і, що можливе існування даного ензиму в насиченому cGMP стані впродовж широкого діапазону концентрації cGMP, можна з певним ступенем визначеності віднести досліджувану G-кіназу до I β типу.

Оскільки в попередніх роботах встановлена досить висока активність Ca^{2+} /кальмодулін-залежної протеїнкінази в Т-лімфоцитах, то ці клітини також були об'єктом наших досліджень для подальшого в'яснення можливих причин пострадіаційних порушень в регуляції клітинного метаболізму. Після дії променевого фактору помітно збільшувалась спорідненість СаМ-кінази В- і Т-лімфоцитів до одного з субстратів процесу фосфорилування - АТР, що може виступати елементом прояву адаптативної реакції імунокомпетентних клітин на дію іонізуючої радіації.

Можливо, що чутливість Ca^{2+} /кальмодулін-залежних протеїнкіназ до впливу опромінення спроможна проявлятися не тільки розглянутим механізмом, але й регуляцією активності досліджуваних ферментів, виділених із лімфоїдних клітин селезінки і тимусу на ранніх етапах дії іонізуючого випромінювання. В даний час встановлено, що основними природними регуляторами СаМ-кінази є іони Ca^{2+} та кальмодулін [61]. В В-лімфоцитах після променевого впливу спостерігали збільшення спорідненості ферменту до іонів Ca^{2+} . Проте в Т-лімфоцитах визначали зворотній ефект - порушення взаємодії Ca^{2+} /кальмодулін-залежної протеїнкінази з активатором Ca^{2+} , яке пов'язане безпосередньо з ураженням функціонування самого ферменту, оскільки в умовах радіаційного впливу відбувається підвищення внутрішньоклітинного рівня кальцію [62].

Дія тотального рентгенівського опромінення в досліджуваних дозах призводила до збільшення спорідненості СаМ-кінази до Ca^{2+} -залежного білкового регулятора - кальмодуліну в лімфоїдних клітинах селезінки, що відповідає характерним змінам активації ензиму іонами Ca^{2+} . В лімфоцитах тимусу спостерігали протилежний ефект променевого впливу, який вказує на значні порушення в взаємодії ферменту з кальмодуліном. Такий неодноковий характер змін можна пояснити тим, що Ca^{2+} /кальмодулін-залежна протеїнкіназа спроможна активуватись неідентичними молекулярними формами кальмодуліну, які розрізняються кількістю зв'язаних іонів Ca^{2+} в різних лімфоїдних клітинах щурів [62].

Складність молекулярних механізмів забезпечення процесу автофосфорилування СаМ-кіназ робить високою ймовірність радіоуразненості регуляторного процесу такого типу. Припускаючи, що зміни активності ферменту імунокомпетентних клітин під дією рентгенівського опромінення можуть бути обумовлені різним ступенем фосфорилування самої Са²⁺/кальмодулін-залежної протеїнкінази, проводились дослідження по в'ясненню ролі автофосфорилування в регуляції активності ензиму в умовах променевого ураження. Встановлено, що вплив малих доз іонізуючої радіації не викликав суттєвих змін спорідненості СаМ-кінази, виділеної із лімфоцитів селезінки, до АТФ при проходженні реакції автофосфорилування. В наших дослідженнях показано, що автофосфорилування призводить до зменшення ферментативної активності, залежної від іонів Са²⁺ і кальмодуліну, Са²⁺-незалежна активність при цьому значно зростає, що повністю відповідає регуляторній моделі інших авторів [63]. При дії опромінення автофосфорилування СаМ-кіназів лімфоїдних клітинах селезінки інтенсифікується і співвідношення Са²⁺-залежної і Са²⁺-незалежної форм зберігається.

Таким чином, взаємодія Са²⁺/кальмодулін-залежної протеїнкінази з одним із субстратів фосфотрансферазної реакції - АТФ, з регуляторами її активності Са²⁺ і кальмодуліном, а також процес автофосфорилування є радіочутливими, що суттєво відбивається на функціонуванні системи СаМ-залежного фосфорилування і може бути причиною порушень протеїнкіназної активності в лімфоцитах селезінки встановлених нами раніше.

Отже, іонізуюча радіація в малих дозах впливає на рівень іонів Са²⁺ та циклічних нуклеотидів, ферментів їх метаболізму і активність відповідних протеїнкіназ в лімфоцитах селезінки щурів, які є більш гомогенні по радіочутливості. Ці зміни викликані порушеннями як рецептор-ефекторних механізмів мембранної регуляції, так і функціонування самих ферментів, що здійснюють фосфорилування ефекторних білків. А це, в свою чергу, проявляється в неадекватному прийомі та передачі регуляторними системами

гуморальної інформації і може бути однією з причин загибелі лімфоїдних клітин в ранній період променевого впливу.

SECTION 2. CLINICAL MEDICINE**2.1 Radiofrequency monoablation with delayed ultrasound-guided sclerotherapy of collateral veins as a method, selected for outpatient treatment of saphenous venous disease of lower extremities**

Aim. To provide clinical substantiation for the application of radiofrequency monoablation with delayed ultrasound-guided sclerotherapy of varicose collateral veins and insufficient perforating veins in outpatient treatment of venous disorders, including patients with considerable stem diameters of the great saphenous vein.

Methods. 928 patients (538 females and 390 males) with different stages of venous disease were examined and treated in the «Revival» medical center (Zhytomyr) and the city center of phlebology, based on «Paraklit» medical center (Ternopil). Ultrasound diagnostics, using Mindray Z5 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., China), was applied to define venous disorders in lower extremities with subsequent VNUS Closure FAST radiofrequency ablation to eliminate the vertical reflux. Standard procedure of mini-phlebectomy involved the application of Steril Strip wound dressings. Insufficient perforating veins were treated with ultrasound-guided foam sclerotherapy. The Numerical Rating Scale (NRS), the venous disability score (VDS), the venous severity scoring (VSS) and the Short-Form Health Survey (SF-36) were used to assess different aspects of patients' condition. The statistical analysis was applied to process the obtained data.

Results and Discussion. The highest rates of achieving the involution of collaterals were demonstrated for radiofrequency monoablation with delayed ultrasound-guided sclerotherapy, followed by the results of RFA with simultaneous mini-phlebectomy.

Conclusions. Due to less traumatic performance and shorter duration of the procedure, radiofrequency monoablation with delayed ultrasound-guided sclerotherapy can be used as a method of treating saphenous venous disease of a wider range of patients, including the elderly and multimorbid patients.

Key words: radiofrequency ablation, saphenous veins, minimally invasive surgery.

Introduction. Chronic venous hypertension in superficial subcutaneous system is a polyetiological problem which may result from post-thrombotic syndrome, stenosis or occlusion of deep veins, obesity, restriction of movements in the joints of the lower limb, immobilization, pelvic congestion syndrome, genetic factors, endothelial dysfunction or venous reflux in superficial veins due to their valvular insufficiency [64, 65, 66, 67, 69, 75, 77, 78, 81]. The latter case may serve as a basis to diagnose lower extremity varicose disease (LEVD) proper. Therefore, in the context of surgical treatment of chronic venous hypertension, one should take into consideration the fact that hemodynamic disorder in the system of inferior vena cava may be a clinical sign of many pathological conditions, manifested by “varicose syndrome”. In such cases, the indications for surgery on superficial venous system are doubtful. A different situation is observed in “primary” varicose disease – this pathological condition is successfully corrected with surgery. Minimally invasive surgery, in particular, thermal ablation or application of medical adhesives, should be preferred over other different methods of surgical treatment.

Due to minimal intervention, short duration and no need for general anaesthesia, these surgeries have become suitable not only for the general bulk of patients, fit for work, but also for elderly patients and for people with limited mobility or concomitant somatic diseases. Due to these and a number of other known factors, in particular, positive functional and cosmetic effect, the abovementioned methods have been recognized as “a golden standard” in surgical treatment of saphenous venous disease and their application in treating this pathology is not under discussion [68, 69, 70, 71, 72, 74, 80]. On the contrary, the selection of ways to eliminate visible protuberant varicosities of collaterals in the system of saphenous veins is still discussed both globally and in Ukraine. Moreover, a situation of uncertainty in selecting the method of minimally invasive surgery arises in conditions of “one-day surgery” (office-based surgery), where new techniques of treating venous disorders, in particular, such hemodynamic methods as ASVAL, CHIVA that envisage surgery on varicose

collateral veins, are regularly introduced. A surgeon faces the questions: should monoablation be conducted to eliminate vertical reflux and should the intervention in collaterals be delayed until the clinical analysis of ablation consequences in post-surgical period is completed? Should both interventions be simultaneous? There is no doubt that solving this issue will expand the spectrum of minimally invasive surgical treatment of venous disorders at the pre-hospital level and ensure preventing their post-surgical relapse.

Materials and methods. In 2016–2020, 928 patients with venous disease on C₂–C₄ stages according to CEAP classification were under observation in the «medical centre» (Zhytomyr) and the city centre of phlebology, based on «Paraklit medical centre» (Ternopil). These patients included 538 women (58%) and 390 men (42%) in the range of 18–72 years old.

All the patients underwent ultrasound diagnostics to determine phlebohemodynamic disorders in the extremities. The ultrasound of the venous system in lower extremities was performed using Mindray Z5 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., China), equipped with the sensor with the frequency of 5–14 MHz and the relevant standard software package of the abovementioned company for the investigation of the venous system. The patients were examined in the afternoon, in the vertical and horizontal positions. During the ultrasound examination, the presence of blood flow in veins was estimated along with the diameters and forms of vein lumen, their deformation and sack-like transformation, thickness of walls, homogeneity, elasticity of valves, their function during hydrostatic pressure tests, the presence of a reflux, the duration of retrograde flow along venous lines, the distribution of the latter, the condition of sapheno-femoral and sapheno-popliteal junctions. Special attention was paid to localizing perforating veins, defining their diameter and the duration of venous reflux therein. The clinical data and the data of the ultrasound examination of the venous system in lower extremities were decisive in selecting the method of eliminating venous refluxes.

VNUS Closure FAST radiofrequency ablation (RFA), using COVIDIEN of Medtronic company, was used to eliminate the vertical drop. Mini-phlebotomy was

conducted by the standard procedure without suturing skin incisions but using wound dressings like Steril Strip. The treatment of insufficient perforating veins was performed via ultrasound-guided foam sclerotherapy with 3% polidocanol solution with mandatory preliminary tumescence and washing the zone of the perforating vein with the physiological solution, cooled to $+1$ – $+3^{\circ}\text{C}$, with the purpose of inducing angiospasm in the latter. RFA of the perforating vein was conducted in 9 cases using catheter of 6 Fr (2.0 mm) by the standard method.

Depending on the clinical picture and the data of ultrasound examination, RFA was used in the following variants: a) 493 patients underwent only monoablation; b) in 357 cases, monoablation with delayed ultrasound-guided sclerotherapy was conducted (three months after the main surgery); c) 78 patients had RFA with simultaneous mini-phlebotomy and ultrasound-guided sclerotherapy.

The indications to simultaneous mini-phlebotomy were deemed to be varicose collaterals (5 ± 0.3 mm) in the system of the insufficient anterior accessory saphenous vein (AASV), with simultaneous valvular insufficiency of the great saphenous vein; the indications to simultaneous ultrasound-guided sclerotherapy were considered to be varicose Leonardo's vein, which joins posterior tibial veins via a group of insufficient Cockett's perforating veins (their diameter exceeds/equals 4 mm, the refluxes therein are over 0,5 sec), and the presence of pathological perforating veins in femoris. It is noteworthy that the diameter of the GSV stem exceeded 16 mm in 221 (26%) patients of group "b" and in 20 (25.6%) patients of group "c". The duration of monoablation was 16.3 ± 3.7 min on average, and that of the ablation, supplemented with mini-phlebotomy and ultrasound-guided sclerotherapy – 72.1 ± 4.3 min on average.

The efficiency of surgeries was assessed by the clinical and ultrasound picture prior to and after surgeries. The pain intensity was determined by the Numerical Rating Scale (NRS). The patients' inability to work was assessed by the venous disability score (VDS) and the disease severity – by the venous severity scoring (VSS) VSS [73, 76, 79, 82, 83, 84]. Life quality was assessed using the Short-Form Health Survey (SF-36), which allows assessing the dynamics of restoring physical, psychological and social functioning of patients after surgical treatment. This survey consists of 36

questions, forming 8 subscales: Physical Functioning (PF), Role limitations due to physical health (RP), Bodily Pain (BP), General Health (GH), Vitality (VT), Social Functioning (SF), Role limitations due to emotional problems (RE), Mental Health (MH).

The statistical analysis included the data of descriptive statistics and the assessment of the significance of differences. The obtained data were checked, processed and analysed using a computer programme.

Results and Discussion. The ultrasound examination of the stem of saphenous veins demonstrated that following RFA, out of 928 patients, 46 (5%) had the recanalization of GSV after a year, and 84 (9%) patients – after three years. No reliable difference in the clinical effect was observed in patients with SGV diameters, exceeding 16 mm, in both groups after one and three years. We would like to highlight that after three months of observation, the involution of collaterals was achieved in 58% of patients who had undergone monoablation. Therefore, 42% patients needed additional application of ultrasound-guided sclerotherapy. The control examination after six months since the primary intervention revealed that the involution of varicose collaterals was present in 94% of patients, who had had ultrasound-guided sclerotherapy, delayed for three months, and 89% – in the ones with simultaneous mini-phlebotomy. One year after conducting RFA with ultrasound-guided sclerotherapy, the percentage of the involution of varicose collaterals was 92% against 83% in case of simultaneous interventions. Three years later good clinical effect was observed in 85% and 81% cases respectively.

Venous clinical severity score (VCSS) (C) in all the patients equalled $(6,1 \pm 0,2)$ points, anatomic score VSDS (A) – segmental score of the reflux – $(1,09 \pm 0,12)$ points, physical activity VDS (D) – $(1,05 \pm 0,10)$ points. The average disease severity VSS (C+A+D) was $(8,47 \pm 0,40)$ points. One month later a reliable 1,42-fold decrease ($p < 0,05$) in the disease severity was observed in the first group of patients, the second and third groups had a 1.77-fold and 1.63-fold decrease ($p < 0,05$) respectively. Three months later, these indices were 2,32; 2,61; 2,55 respectively, and six months later –

3,56, 3,79, 3,64 ($p < 0,05$). Further on, twelve months later, there was no considerable difference in the indices by VSS score (Fig. 1).

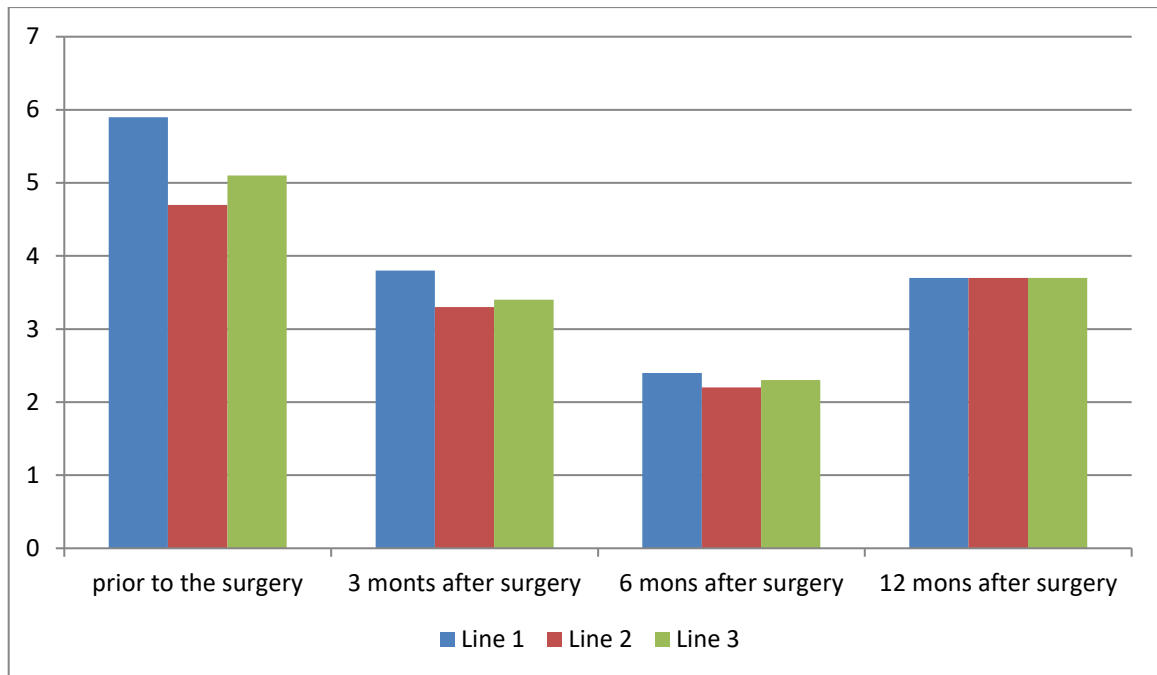


Fig. 1. The severity of chronic venous disorder by VSS scores in dynamics after the surgery.

During the early post-surgical period after monoablation, the intensity of pain was 88% lower compared to simultaneous surgeries.

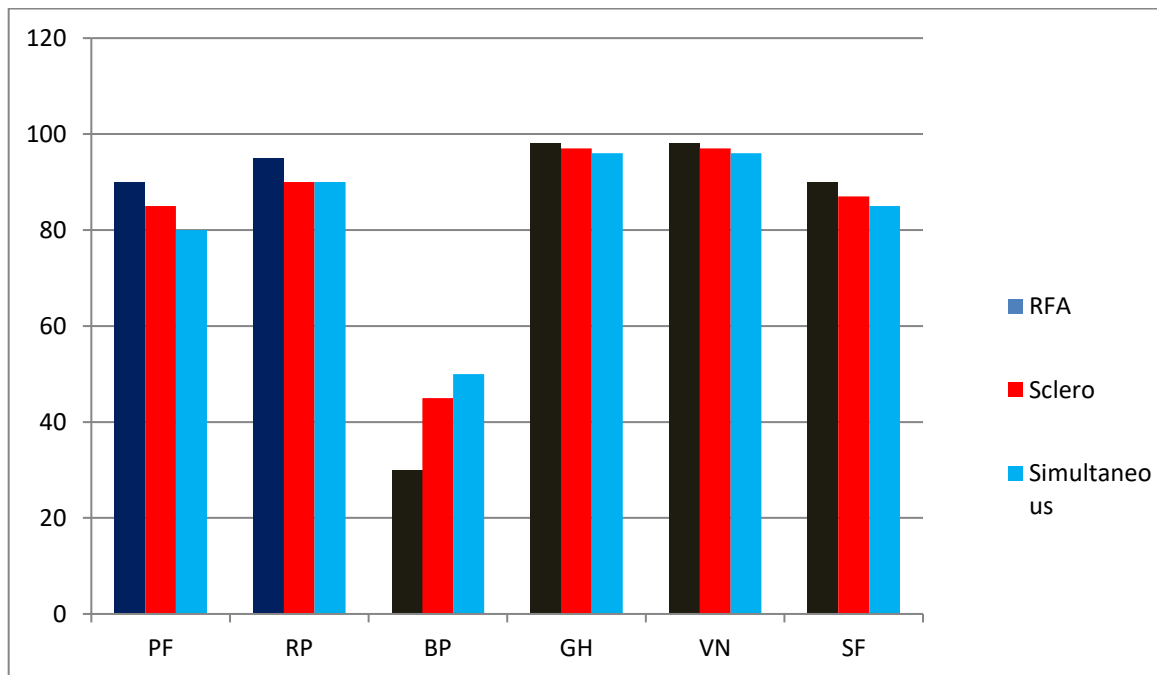


Fig. 2. Life quality indices after three months since the surgeries.

As for life quality, the statistical analysis of indices demonstrated ($p < 0.05$) that life quality improved after three months since the surgeries (Fig. 3). However, after monoablation the quality of life was somewhat better compared to RFA with ultrasound-guided sclerotherapy and RFA with sclerotherapy.

Conclusions. Radiofrequency monoablation with delayed ultrasound-guided sclerotherapy is a considerably less traumatic and short-term method compared to simultaneous surgical treatment, which provides for its wide application for elderly patients and people with multimorbid concurrent pathology. At the same time, the reliable difference in the clinical effect was observed neither in short-term nor in long-term observations, which allows recommending radiofrequency monoablation with delayed ultrasound-guided sclerotherapy as a method of treating saphenous venous disease in the outpatient setting.

2.2 Diagnosing meridional amblyopia in astigmats on the basis of assessment of asymmetries in visual acuity and refraction as vector quantities

Refractive abnormalities are a major cause of impaired function and development of the visual system. Patients with astigmatism are characterized by the most complex impairments in the mechanisms underlying binocular vision and visual perception. In astigmatism, the optical system of the eye forms images varying in size and sharpness across different retinal meridians, which results in a substantial impairment in the shape of object images. These factors cause the development of meridional amblyopia (MA). MA manifests itself as selective alterations in visual acuity (VA), with substantial differences in the ability to resolve contours and details of different orientations under conditions of best-corrected ametropia [85-88]. It is noteworthy that monocular meridional asymmetries in visual acuity cause serious impairments in the mechanisms underlying binocular vision [86, 87, 89-92].

Equal visual acuity in orthogonal retinal meridians in both eyes is required for reliable performance of the mechanisms. It is due to the fact that binocularly activated neurons represent the material basis for binocular vision mechanisms [88, 93]. Binocular neurons have an important feature, synergy: simultaneous stimulation of corresponding fields in both eyes produces a powerful pulse discharge, whereas monocular stimulation either produces a weak response of binocular cells or does not activate these cells. In meridional amblyopia, the above requirement is not met, which results in impaired function of the binocular system [88, 92-94]. Assessment of visual system resolution in astigmats will enable to (1) improve our understanding of the mechanisms of sensory system adaptation to between-eye asymmetry in refraction, (2) evaluate the preservation of various visual information processing channels and quality of optical correction of astigmatism, and (3) improve the strategy for diagnosis and management of meridional amblyopia [87, 89]. This article addresses the issue of how to clarify an algorithm for diagnosing amblyopia in astigmats on the basis of assessment of asymmetries in meridional visual acuity and refraction as vector quantities.

There have been contradictory reports on meridional VA in patients with astigmatism. Some studies demonstrated that meridional amblyopia in children can be found associated with hyperopic astigmatism [94-96], whereas others reported that children with hyperopic astigmatism showed no meridional amblyopia, but did show reduced acuity for both grating orientations [89, 97]. These contradictions have been attributed to the fact that the studies vary in methodologies and criteria used for visual acuity assessment [91, 98, 99]. These factors cause differences not only in meridional visual acuity, but also in results of any other visual acuity measurement methods [99, 100]. Variations in visual acuity with measurement methods can be explained on based on the current understanding of visual information processing mechanisms [101]. Classical visual acuity measurement algorithm involves presenting optotypes of various sizes and determining the threshold (i.e., the smallest) identifiable optotype size. The ability to identify a visual stimulus depends on its size and distance to it. The quantitative parameter unifying these two factors is the the visual angle of the stimulus [85, 101]. Various test images, optotypes (letters, digits, silhouette images, grating tests, Landolt rings, etc.) are used to measure visual acuity [100, 102, 103]. In order to standardize the results of the tests of various configurations, optotypes should have equal angular sizes, and designed so the width of the strokes and the gaps are one fifth of the height of the optotype character [102, 103]. However, even if tables do not differ in visual angles subtended by optotypes and optotype details, they may significantly differ in visual acuity thresholds. It has been reported that repeatability of measurements of visual acuity made with different charts was poor, with some subjects displaying discrepancies of two lines or more on repeated testing [100, 104-107]. We should consider the definition of “visual acuity” in order to determine why a difference in optotype shape and selection for visual acuity evaluation criteria cause variations in visual acuity measurements. Visual acuity is usually defined as a measure of spatial resolution of the visual system on which the recognition of shape, structure and orientation of objects in space depends [101]. The recognition process is conventionally divided into the phases of sensation, separation and analysis of pattern features, synthesis of signs into complexes, and pattern identification [85, 93, 101]. In

early stages, the perceptual system uses information on the retina, to describe the object in terms of primitive components like lines, edges, and angles. The system uses these components to construct a description of the object. Three types of cells in the visual cortex (simple cells, complex cells and hypercomplex cells) can be distinguished by the features to which they respond, and are referred to as feature detectors. These cortical cells do not function autonomously, but interact with each other through neuronal networks, thus enabling grouping of pattern features into a unit. In later stages, the system compares the description to those of various categories of objects stored in visual memory and selects the best match. The more complicated the configuration of optotypes, the more neuronal structures are involved in the analysis of their shapes and their recognition. It is for this reason that the results of visual acuity measurements using optotypes of different shapes may differ from each other and depend on the maturity and preservation of visual analysis mechanisms. Not only differences in optotype shapes but also the criteria selected for assessing resolution (ISO 8597) cause variation in the results of visual acuity measurements [102, 103, 106].

Minimum cognoscible, the smallest familiar figure that the person being tested can recognize, is the criterion used to assess the visual system capacity for resolution of complex optotypes. This criterion is an integral characteristic of the cortical mechanisms for visual perception. Additional criteria may be used to assess individual mechanisms for pattern structure analysis. These selective criteria include such visual perception threshold characteristics as minimum perceptible, minimum visible, minimum resolvable, minimum separable, minimum discriminable, minimum deformable, etc. It should be noted that these criteria are fundamentally different from each other and characterize the state of various visual acuity mechanisms [98, 99, 101, 104, 105]. Thus, minimum visible characterizes the ability to note the presence of an object; minimum perceptible characterizes the ability to note the presence a threshold contrast; minimum separable or minimum resolvable acuity characterizes the ability to distinguish among the details of the object structure; and minimum perceptible allows assessing the shape of a pattern through its contour. While comparing visual acuity measurements among various charts, it should be taken.

into account that they may be equal to, larger or smaller than the data taken as the basis for comparison. Landolt rings are the International Standards Organisation (ISO) reference optotype [102]. Examining the features of impairments in visual information processing mechanisms requires application of a set of methods which enables identification of selective impairments in resolution based on various criteria [101]. This approach is especially important for diagnostics of meridional amblyopia. Minimum separable and minimum deformable are the selective criteria most commonly used for diagnostics of meridional amblyopia. Another source of contradictions regarding the incidence of meridional amblyopia in astigmats could be the fact that while creating clusters for analysis of visual acuity, researchers take into account only the type of astigmatism and the direction of refractive asymmetries (direct or inverse astigmatism), but do not take into account vector visual acuity asymmetries in relation to refractive asymmetries. From the point of physiological optics, in direct (i.e., with-the-rule) astigmatism, the eye sees vertical lines more sharply than horizontal lines, whereas inverse (i.e., against-the-rule) astigmatism reverses the situation. Consequently, in with-the-rule astigmatism, the visual acuity should be higher in the horizontal retinal meridian, whereas in against-the-rule astigmatism, in the vertical meridian. However, due to continuous refractive changes during visual system development [108], and, consequently, with changes in adaptation to defocus, meridional visual acuity in the horizontal meridian might be higher than in the vertical meridian in some patients with the same type of astigmatic refractive error. If one does not take into account that meridional visual acuity is a vector quantity, then, statistical processing for the main study patient sample removes the asymmetries in visual acuity which differ from each other in direction, and the mean value provides wrong evidence of the absence of meridional amblyopia. We can avoid this mistake by splitting each group of patients with the same type of astigmatism into three clusters, with these clusters differing in the direction of asymmetry in meridional visual acuity. Group 1 may have equal visual acuities in the vertical and horizontal meridians, group 2 may have visual acuity in the horizontal meridian better than in the vertical meridian, and group 3 may have visual acuity in the vertical meridian better than in the horizontal

meridian. This approach will allow a diagnosis of meridional amblyopia to be clarified not only based on the presence of asymmetry in visual acuity in various retinal meridians, but also based on the direction of asymmetry in visual acuity with respect to the principal astigmatic refraction meridians. We have assessed this hypothesis by comparing visual acuities measured using optotypes of various shapes and meridional selective Landolt visual acuities measured with the help of specially developed software. The purpose of the study was to improve the algorithm for diagnosing meridional amblyopia in patients with hyperopic astigmatism on the basis of assessment of asymmetries in meridional separable visual acuity and refraction as vector quantities.

Ninety three patients aged 6 to 12 years, with both mild refractive amblyopia and compound with-the-rule hyperopic astigmatism were included in the study, and underwent examination. The spherical component of refraction ranged from 0.5D to 1.75D, and the astigmatic component of refraction, from 0.75D to 2.0D. Binocular vision at 5 m was assessed under natural conditions. Integral best-corrected visual acuity was assessed using letters and Landolt C-rings of Shevlev Chart and digits generated by a Hoya chart projector. Visual acuity characteristics were determined for the amblyopic eye, fellow eye and binocularly. Meridional separable visual acuity (MSVA) was measured with Landolt C-rings using the software we have developed. Optotypes were presented on the computer screen at a 5-m distance. Threshold MSVA was measured in the meridians corresponding to principal astigmatism axes under gradual change (with an increment of ± 7.0 arc second) in the angular size of the optotype. Mean visual acuity in each meridian was determined based on 4 replicates. Tests were presented monocularly and binocularly on a 15-inch 1600 \times 1200-resolution display. Because separable visual acuity is characterized by angular units (arc deg, arc min and arc sec), a decrease in absolute value corresponds to an increase in visual acuity, and vice versa. A gradual change in the angular size of an optotype allows avoiding errors due to the difference in the step in visual acuity (measured in angular terms) between lines, these errors being characteristic for visual acuity chart measurements. It is the possibility of performing multiple visual acuity measurements

for a particular pattern orientation that allows for determining selective and not integral, separable meridional visual acuity values. The study was conducted in accordance with applicable local laws and the principles stated in the Declaration of Helsinki. Statistical analyses were conducted using Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) software. The level of significance $p \leq 0.05$ was assumed.

Table 1 shows mean and standard deviation, minimum and maximum values for visual acuity measurements made with optotypes of different configurations in patients with both refractive amblyopia and astigmatism.

Table 1.

Mean visual acuities as assessed by tests of various configurations in 93 patients with both refractive amblyopia and astigmatism

Optotype and visual acuity assessment test	Visual acuity (conventional units)		
	M \pm SD	min	max
Amblyopic eye			
digits (minimum legible)	0.80 \pm 0.25	0.20	1.40
letters (minimum legible)	0.84 \pm 0.27	0.14	1.70
Landolt rings (minimum separable)	0.82 \pm 0.30	0.10	1.70
Fellow eye			
digits (minimum legible)	0.64 \pm 0.25	0.10	1.30
letters (minimum legible)	0.62 \pm 0.30	0.12	1.70
Landolt rings (minimum separable)	0.58 \pm 0.30	0.10	1.50
Binocularly			
digits (minimum legible)	0.86 \pm 0.24	0.20	1.70
letters (minimum legible)	0.89 \pm 0.28	0.14	1.70
Landolt rings (minimum separable)	0.87 \pm 0.30	0.10	1.70

We believed that there would be a difference in visual acuity measurements obtained with tests of various configurations, giving indirect evidence of impairments in the mechanisms underlying visual perception. Mean visual acuities measured with Landolt C-rings and optotypes of various configurations were practically similar, but the difference was not statistically significant. Therefore, a preliminary conclusion could be drawn that the visual acuity measurement methodologies we have used were identical to each other, and the study group was homogeneous. However, because the magnitude of difference between maximum and minimum VA values was substantial, the conclusion was called into question. Graphical analysis of the distribution of Landolt visual acuity across letter visual acuity categories may be used to confirm or disprove this conclusion (Fig. 1).

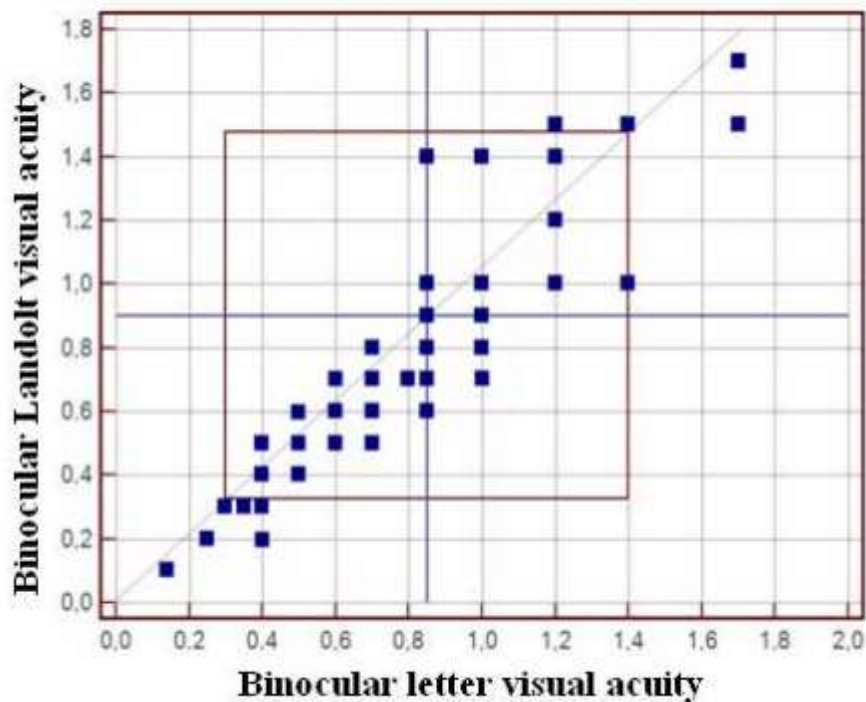


Fig. 1. Youden plot for graphic comparison of binocular letter visual acuity versus binocular visual acuity assessed using Landolt rings of Shevlev Chart. Note. The two orthogonal lines correspond to median values (letter visual acuity, 0.85; Landolt visual acuity, 0.90). The points inside the highlighted rectangle are highlighted on the basis of 2SD.

For this purpose, we compared variations in binocular Landolt visual acuity across binocular letter visual acuity categories in 38 patients with both refractive amblyopia and with-the-rule hyperopic astigmatism. There was a significant variability not only in the magnitude, but also in the sign of difference between binocular Landolt visual acuity and binocular letter visual acuity (Fig. 1), indicating that binocular Landolt visual acuities should be considered as vector quantities. In some patients with binocular letter visual acuity of 0.4 to 1.4, binocular Landolt visual acuity was higher than their binocular letter visual acuity, whereas in other patients of this category, binocular Landolt visual acuity was lower than their binocular letter visual acuity. In patients with binocular letter visual acuity of 0.85 to 1.0, binocular Landolt visual acuity varied from 0.6 to 1.4. In patients with binocular letter visual acuity of 0.4, binocular Landolt visual acuity varied from 0.2 to 0.5, whereas in those with binocular letter visual acuity of 0.7, binocular Landolt visual acuity varied from 0.5 to 0.8. After statistical processing, these asymmetries in Landolt visual acuity become almost negligible, and Landolt visual acuity becomes comparable with letter visual acuity. Variations in the magnitude and sign of visual acuities indicate that Landolt visual acuities should be considered as vector quantities. It should be noted that visual acuities assessed with a conventional Landolt ring chart do not allow reliable distinguishing of meridional differences in visual acuity, because the number of optotypes per line is not sufficient for achieving the level of significance for determining visual acuities in horizontal, vertical and oblique meridians. In addition, sensitivity of visual acuity measurement methods using charts is too low. Steps (of 0.1 of a conventional unit) in visual acuity between lines have discrete values and differ in measurement accuracy from one portion of the operating range to another [101]. Computerized methods of visual acuity testing are helpful in removing these disadvantages. These methods increase study informativeness due to a gradual change in the angular size of the optotype and the possibility of orientating the optotype with respect to a retinal meridian. Tables 2 and 3 show the data related to the type and magnitude of asymmetry in meridional Landolt visual acuity which could indicate heterogeneity of groups of patients with astigmatism.

Table 2. Distribution of patients with both refractive amblyopia and compound with-the-rule hyperopic astigmatism depending on the type of asymmetry in meridional separable visual acuity (MSVA)

Chart visual acuity as assessed in conventional units, range	Num-ber of eyes	Distribution of patients with different types of asymmetry in MSVA n the horizontal and vertical meridians of the retina			
		Equal separable visual acuities in the horizontal and vertical meridians	SVA is higher in the horizontal than in vertical meridian	SVA is lower in the horizontal than in vertical meridian	%
0.4- 0.7	80	34 (42.5%)	28 (35 %)	18 (22.5%)	100

Table 3. Mean values of meridional separable visual acuity (SVA) for the group of patients with compound with-the-rule hyperopic astigmatism and various types of asymmetry in SVA in the horizontal and vertical meridians

Retinal meridian examined for SVA	Meridional separable visual acuity as assessed in arc seconds (M±SD) in groups of patients with various types of asymmetry in SVA in the horizontal and vertical meridians		
	Equal separable visual acuities in the horizontal and vertical meridians n=34	SVA is higher in the horizontal than in vertical meridian n=28	SVA is lower in the horizontal than in vertical meridian n=18
Horizontal	84 ± 14.4	45 ± 22.3	92.5 ± 9.35
Vertical	96 ± 18.5	76 ± 37.2	50 ± 23.2
p	0. 291	< 0.001	< 0.014
Eyes, total	n=80		

It is well seen (Table 3) that differences in meridional separable visual acuity varied not only in the magnitude, but also in the sign.

In this study, we used both simple and complex optotype sets (Landolt rings, letters and digits) for comparative analysis of visual acuities in patients with both meridional amblyopia and hyperopic astigmatism. Our analysis took into account that, when using visual stimuli of various configurations, we assess functions of various feature detectors and neuronal structures. It is for this reason that we expected that visual acuity measurements would differ within a group of patients homogeneous with respect to the refractive error. We found that the mean visual acuities were practically similar across the tests. However, significant variations with respect to the mean value supposed that individual visual acuities could differ from test to test. We used Landolt visual acuity values as reference values in order to confirm or reject this hypothesis. The Landolt C is an optotype that is used as the standardized symbol (ISO 8596) for measuring visual acuity and reflects such selective characteristics as minimum visible acuity and minimum separable acuity. The graphic representation of distribution of individual binocular Landolt (minimum separable) visual acuities across various categories of binocular letter (minimum cognoscible) visual acuity demonstrated that Landolt visual acuities are vector quantities and can be higher, lower or equal to letter visual acuities. It should be noted that visual acuities assessed with a conventional Landolt ring chart do not allow reliable distinguishing of meridional differences in visual acuity, because the number of optotypes per line is not sufficient for achieving the level of significance for determining visual acuities in horizontal, vertical and oblique meridians. According to ISO 8566, when testing for visual acuity, the performance level at which the presentation of optotypes shall be terminated is dependent upon the number of optotypes used for each size. Particularly, for a "Pass" assessment: - at least three shall be called correctly if the total number of optotypes used is five; - at least five shall be called correctly if the total number of optotypes used is eight or nine; - at least six shall be called correctly if the total number of optotypes used is ten. We used a computerized method of visual acuity testing to increase informativeness of studying selective meridional visual acuities. The methodology allows to: (1) remove the disadvantages

of visual acuity testing associated with discrete in visual acuity between lines in a standard chart, (2) implement multiple visual acuity measurements in various meridians, and (3) determine selective indices specified in angular units. The use of this methodology for assessment of asymmetries in separable visual acuity in orthogonal retinal meridians in astigmats allowed clarifying an algorithm for diagnosing meridional amblyopia. It was found possible to split a homogeneous group of patients with with-the-rule hyperopic astigmatism into three clusters differing in a direction of asymmetry in meridional visual acuity. One cluster had visual acuity in the horizontal meridian better than in the vertical meridian, the second had visual acuity in the horizontal meridian worse than in the vertical meridian, and the third had equal visual acuities in the vertical and horizontal meridians. If one does not take into account that meridional visual acuity is a vector quantity, then, statistical processing for the main study patient sample removes the asymmetries in visual acuity which differ from each other in direction, and the mean value provides wrong evidence of the absence of meridional amblyopia. Variations in vector asymmetries in meridional visual acuity in patients with with-the-rule hyperopic astigmatism indicate that different patients may have different mechanisms of adaptation to astigmatism. In the current study, 42.5% of patients were found to have no meridional amblyopia, and the rest were found to have meridional amblyopia. Particularly, 35% and 22.5% had visual acuity in the horizontal meridian better and worse, respectively, than in the vertical meridian. Application of a vector approach to the assessment of visual acuity in orthogonal retinal meridians in patients with astigmatism allows a diagnosis of meridional amblyopia to be clarified not only based on the presence of asymmetry in visual acuity in various retinal meridians, but also based on the direction of asymmetry in visual acuity with respect to the principal astigmatic refraction meridians. Vector characteristics of meridional visual acuity may be used as an additional criterion in studying adaptation of the sensory system to astigmatism, assessing efficacy of optical correction, and treating meridional amblyopia.

2.3 The combined drug poisoning – current problem of clinical toxicology

The constant increase in the number of poisonings by drugs and psychotropic substances is an extremely urgent problem for many countries around the world today. A review of sources of scientific information confirmed that among various groups of drugs, synthetic opioids are the cause of the vast majority of fatal poisonings in the United States, the EU and Asia [110-113].

In the United States in particular, opioids use is equated with a national health emergency. Moreover, mortality from opioids overdose is currently the leading cause of accidental death among American adults, with 68% of all drug overdose deaths related to opioids (United Nations Office on Drugs and Crime, 2019) [114-116].

Despite advances in understanding the pharmacological effects and toxicity of many modern drugs and their precursors, the combined effects of drugs remain unexplored. This is due to the constant emergence of new chemically structured drugs (so-called "designer drugs"), which include synthetic opioids.

Toxicology laboratories annually detect a large number of combinations of opioids with stimulants, alcohol, tobacco, various psychotropic substances and drugs. In recent years, Ukraine has seen an increase in the number of acute poisonings (overdoses) due to the simultaneous use of several narcotic and psychotropic substances. The leaders in this list are opioids and alcohol. Today, combined poisoning with alcohol and synthetic opioids, primarily methadone, is the leading cause of fatal poisoning in Ukraine [117].

The above forms the need for in-depth study of the peculiarities of combined drug poisoning, in order to increase the effectiveness of medical care for victims. This study is part of the research work "Scientific substantiation of safety for human health of pesticides and agrochemicals, new technologies, substances, materials, products, environmental facilities, food and food raw materials; development of appropriate medical criteria and indicators (sanitary and epidemiological); sanitary-chemical, toxicological-hygienic assessment, regulation, rationing "(state registration number - 0112U001133), on the topic: "Establish causal links in the formation of modern

household toxicities and justify the modification of artificial detoxification technologies for socially significant poisons and their mixes".

As part of this research, we conducted a retrospective analysis of medical data of 2741 adult patients with acute drug poisoning treated at the Kyiv Toxicological Center in the period 2016-2020. All patients were taken to the toxicology center by Ambulance service. The previous diagnosis of drug poisoning was based on the history of the disease, a survey of the patient or his relatives and information from the doctor of the Ambulance team. The final clinical diagnosis was coded according to the International Classification of Diseases ICD-10: T40.0-T40.3.

At the hospital, patients' condition was assessed using the international standardized APACHE IV and Person Severity Score (PSS) scales; used ultrasound examination of the abdominal cavity, computed tomography of the brain, MRI diagnostic of the brain; chest and extremities x-ray diagnostic; biochemical laboratory investigation of blood and urine.

In cases of death of patients, forensic medical examinations were conducted; histopathological examinations of biological samples (brain, lungs, myocardium, kidneys, liver, spleen, lymph nodes, skeletal muscles, etc.) were performed.

The content of narcotic substances in the biological material of patients was carried out by immunochromatographic analysis and chromate-mass spectrometry (device Aligent 6850/5973N).

Statistical processing of research results was performed using the program Statistica 12.6 (Windows 10/7): evaluation of the reliability of the difference in indicators in the study groups was performed using Student's t-test with a significance level of $p < 0.05$; the nature of the correlation between the parameters was determined by the Spearman rank correlation method (r).

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with human participation as the object of study" (1964 p.), and approved by the local ethics committee.

Long-term practice of the Kyiv Toxicological Center shows that the share of drug poisoning in the structure of acute poisonings that required hospitalization in the intensive care unit and in vitro detoxification has increased from 14% to 42% over the past 25 years, which poses a real threat to public health and has negative medical and social consequences.

The structure of narcotic and psychotropic substances that cause poisoning among the adult population of Kyiv is constantly changing and expanding. For example, the list of toxicant groups identified during screening in the laboratory of the Kyiv Toxicological Center in 2020 exceeds 40 positions. The most common were: benzodiazepines, methadone, barbiturates, amphetamines, marijuana and other substances, the list of which is presented in Figure 1.

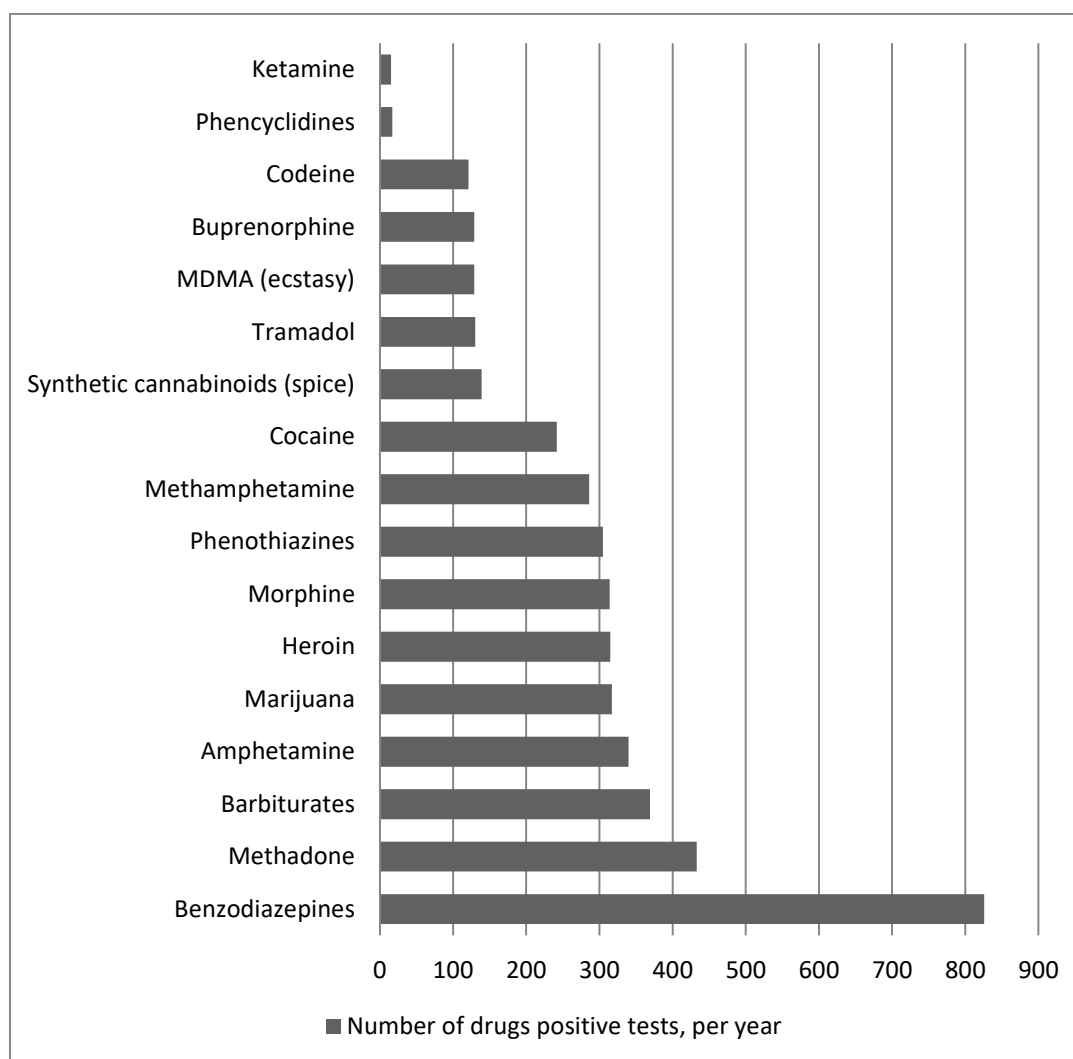


Figure 1. The structure of narcotic and psychotropic substances detected by toxicological screening during 2020 (data of the Kyiv Toxicological Center).

In recent years, the range of narcotic and psychotropic substances that have caused poisoning (overdose) has gradually increased. Only during 2016-2020 the number of combined drug poisonings increased 1.8 times (from 20.5% to 37.1 %).

Among the combinations of substances most often detected during toxicological screening in the blood of one person were the following: methadone-ethanol (37.37 %), methadone-amphetamines (26.82 %), methadone-benzodiazepines (21.05 %), opioids -cocaine-ethanol (8.42 %), and opioids-marijuana (5.79 %).

The new trend that has developed over the last 10 years in Kyiv has been the simultaneous use of opioids drugs and ethanol. Peculiarities of the course of combined poisonings we considered on the example of combined methadone-ethanol poisoning.

The combination of methadone and ethanol was chosen not by chance. During 2005-2014 alone, the number of methadone poisonings (overdoses) in Kyiv increased 152 times, and since 2015 methadone poisonings have averaged 15-20 % in the overall structure of all acute poisonings of chemical etiology.

However, it is not only the progressive increase in the number of methadone poisonings that has caused concern among toxicologists. Simultaneous use of alcohol and methadone led to the formation of a symptom complex, which manifested itself in a wider range of organ toxic manifestations in contrast to methadone mono-poisoning, which was manifested mainly by opioid syndrome.

In total, for the period 2005-2019, we treated 1342 patients with methadone poisoning, among which mono-poisoning was 18.03 %. A total of 38 patients died (hospital mortality - 2.83 %), all deaths were male, aged 21-38 years.

Among the group of patients with methadone poisoning (n=242) 6 people died (2.47 %), among the group of patients with combined methadone poisoning (n = 1100) 32 people died (13.22 %). The distribution of patients by age, severity and duration of treatment for mono- and combined methadone poisoning are presented in table 1.

Table 1.

Comparative characteristics of the groups of patients who died from methadone and alcohol poisoning (n=38)

Indicators	Methadone	Methadone-Alcohol	p≤0,05
Number of cases	6	32	
Age, years	27,73±6,35	31,51±6,27	p≤0,05
PSS, balls	3,11±0,24	2,96±0,11	p>0,05
APACHE IV, balls	45,31±6,43	48,17±5,16	p>0,05
Term of stay, day	3,23±0,33	5,94±1,25	p≤0,05
The Methadone blood concentration, mg / ml	0,13-11,45	0,93-13,72	p>0,05

The concentration of methadone in the blood and urine of the dead in methadone poisoning (blood: 0.13-11.45 mg/ml; urine: 0.71-978.14 mg/ml) and in combined poisoning (blood: 0.93-13,72 mg/ml, urine: 1.43-1211.01 mg/ml) did not differ significantly (p> 0.05) and fluctuated in a fairly wide range.

The concentration of ethanol in the blood of patients on admission to the intensive care unit ranged from 0.3 to 1.7 ‰ (ppm), which corresponded to mild and moderate degrees of intoxication.

Forensic studies have shown that the main factors that influenced the death of patients with methadone-alcohol poisoning were: toxic hepato-nephropathy - 12 cases (31.57 %); long-term soft tissue compression syndrome accompanied by rhabdomyolysis and acute renal failure - 8 (21.05 %); acute kidney damage - 5 (13.15 %) without rhabdomyolysis; aspiration of gastric contents - 7 (18.42 %); community-acquired pneumonia in 6 patients (15.78%).

In total, renal dysfunction was diagnosed in 14 patients (36.84 %); separately, it should be noted the high incidence of prolonged coma syndrome (apalic syndrome), which formed in 6 patients, of whom 4 patients died at the end of the study (10.52 % of deaths, or 4.5 cases per 1000 observations).

Among the 242 patients with methadone-alcohol poisoning who recovered and were discharged from the intensive care unit, the following pathological syndromes were observed on admission to the intensive care unit: apnea (65.3 %), hypotension

(54.3 %), hypothermia (21,4 %), hypoglycemia (19.2 %), rhabdomyolysis (7.1 %), cerebral edema (6.9 %), anuria (5.7 %), aspiration of gastric contents (5.2 %), pulmonary edema (4.9 %), serotonin syndrome (3.7 %) and other pathological syndromes (16.1 %).

In total, among 2741 patients who were taken to the toxicological center with drug poisoning (overdose) during 2016-2020, 98 people died (hospital mortality - 3.58 %). Among the deaths, 77 poisonings (78.6 %) were associated with the simultaneous use of two or more drugs ($r=0.871$, $p\leq 0.05$); 34 cases (34.7 %) were associated with alcohol ($r=0.711$, $p\leq 0.05$); 21 cases (21.4 %) were associated with a combination of opioids and psychostimulants ($r=0.651$, $p\leq 0.05$).

Research shows that the use of synthetic opioids (including methadone) in combination with alcohol has a life-threatening effect, which is reflected in hospital mortality. Changes in the functional state of organs and systems of the human body, formed as a result of combinations of toxicants, require special approaches to the diagnosis and treatment of patients with combined poisoning.

Among the problematic aspects should be noted: the low effectiveness of the antidote - Naloxone for combined poisoning treatment; the need for hemodialysis and ultrafiltration to correct the water-electrolyte and metabolic status of patients in one third of patients; the need for long-term intensive monitoring and observation of the patient in the intensive care unit; the need to use high-cost research methods (magnetic resonance imaging, computed tomography, biopsy, etc.).

Today, combined drug poisoning with alcohol, psychotropic substances and various drugs is a problem not only for clinical toxicologists, but has the scale of a medical and social problem. Combined drug poisoning needs further in-depth study to minimize adverse health effects and prevent fatalities among drug users.

2.4 Carbon monoxide. Danger nearby

1. Relevance of the topic.

In the structure of acute poisonings in civilized countries carbon monoxide (CO, carbon monoxide) accounts from 15% to 30% of all poisonings. Mortality reaches 17.5% of the total number of poisonings with this injury. The features of carbon monoxide poisoning are long-term effects which often lead to long-term disability of victims.

The keys to recognizing the negative effects of carbon monoxide on the human body are recognizing necessity monitoring of the natural background level of CO, especially in large industrial cities in many countries. Air emissions have been reduced by 30% by upgrading new cars and installing special filters on in-service transport means. Many countries around the world, including Ukraine, have passed laws of not to smoke in public places.

2. Carbon monoxide in the atmosphere of the globe.

Natural (non-anthropogenic) and anthropogenic factors can be pathways of carbon monoxide formation in the globe. The CO content is insignificant in the atmosphere and ranges from 0.01 to 0.2 ppm or 0.000001-0.00002%, 0.01-0.9 mg/m³. Its lifespan is 2-4 months.

In natural conditions carbon monoxide is formed in the process of incomplete decomposition without access of oxygen of various organic compounds, releases of microorganisms, plants, animals and humans, as part of volcanic and swamp gases, and their combustion in fire. The lower and upper concentration limit of CO in the spread of flames from natural fires are from 12.5 to 74%. From the surface layers of the ocean CO are released about 220 million tons of the photo-degradation of various algae, products of plankton for a year. Carbon monoxide is formed in the soil a biologically (excretion by living organisms) and non-biological. The overall balance of non-biological CO depends on humidity, overall pH and other ecological conditions.

As a result of human activity, the atmosphere receives (350-600) x10⁶ tons of CO every year. The main anthropogenic source of CO (56-62%) is formed by the

combustion of hydrocarbon fuels in internal combustion engines with insufficient ventilation system. Carbon monoxide is produced in the atmosphere as a result of malfunctions of gas pipelines and gas equipment, incomplete combustion of fuel, in metallurgical processes (the smelting 1 million tons of steel are released 320-400 tons of CO in the atmosphere), in the chemical industry. The high concentration of CO in coal mines - coal dust contains 0.1-3.9% CO. A significant amount of CO is released during the operation of diesel engines of locomotives, seagoing ships, in aircraft emissions. Poisoning of people occurs with the using gas heating and insufficient ventilation in the house, when the fire is inside or smoking in a closed unventilated room. In the atmosphere carbon monoxide is oxidized by hydroxyl to the carbon dioxide, the average time of its stay in the environment is from 1 to 1.5 weeks.

3. Biological effects of carbon monoxide.

Carbon monoxide is an active participant in non-synaptic interactions in the transmission of the information to the considerable distance. It diffuses easily through the bilipid ball of cells membranes. CO does not attaches with the cells receptors, it only interacts with the internal cells-proteins.

The main target for CO in the cell is the soluble guanylate-cyclase (guanosine-5-triphosphate-pyrophosphateliase). The effect is realized by the activation of this enzyme. Guanylate cyclase (GC) catalyzes the reaction of converting guanosine-threphosphate into guanosin-3,5-cyclophosphate (cGMP) in the heart, lungs, intestines, kidneys and other organs. In the regulation of the distribution of GC the main role has nitrovasodilators, protoporphyrin, fatty acids, hydrogen peroxide, water peroxide and nitrogen oxide. The activation of oxidative processes leads to stimulation of the enzyme and a sharp increase of cGMP in cells. The level of cGMP in the cell is controlled by cGMP-phosphodiesterase, which catalyzes its hydrolysis to 5-nucleotide monophosphate. The level of cGMP decreases rapidly when this enzyme is activated.

In this way, the increase of the level of endogenous carbon monoxide is accompanied by the activation of soluble GC and the increase in the formation of cGMP with guanosine-triphosphate, the activation of cGMP-dependent proteinkinase G and the phosphorylation of its protein substrates. It leads to the decrease in

intracellular calcium concentration. This changes not only the activity but also the regulatory and catalytic properties of many enzyme systems, the genetic apparatus of the cell.

In general, regardless of the source of carbon monoxide, endogenous or exogenous formation, the mechanism of its biochemical action is the same in cells.

NB! As an information molecule CO takes plays an important role in regulating the activity of the cardiovascular, pulmonary, nervous, sensory, immune systems, in the processes of metabolism of various organs.

4. Toxicity, toxicokinetics.

Carbon monoxide is a substance of general toxic action. UNO dander class - 2.3. UNO secondary danger class - 2.1. Poisoning happens by inhalation. Carbon monoxide is a product of incomplete combustion of organic substances containing carbon. It is a colorless gas, odorless and tasteless, flammable. It is able to diffuse freely through walls, partitions, soil layers. A small amount of it in the air inhaled by humans is a cause dizziness and nausea. The inhaled air containing 0.3% CO by volume or 1 g/m³ will lead to adverse effects. The toxicity of carbon monoxide depends on concentration in the air and the duration of exposition. However, the severity of intoxication also depends on other factors: the start and the functional state of health (more difficult with anemia, hypovitaminosis, physical load, etc.), the age (more difficult on children and elder persons).

After inhalation of CO in humans about 60-70% of the poison is excreted by the first hour. More than 96% of the poison is released 4 hours after poisoning. The last carbon monoxide completely disappears within 12 hours. The main way to eliminate CO from the body is the respiratory system. A small amount of carbon monoxide is excreted through the gastrointestinal tract, kidneys and skin. With urine CO is excreted in iron.

5. Toxicodynamics and pathogenesis.

Carbon monoxide is a blood poison. Its toxic effect is for the high affinity of hemoglobin (Hb) and the formation of a relatively stable compound – carboxy-hemoglobin (HbCO). The membrane of erythrocytes prevents the penetration of CO

into the cell. The rate of HbCO formation is directly proportional to the CO concentration in the inhaled air. The maximum level in the blood is determined during the contact with CO. HbCO formation begins at the periphery of erythrocytes of pulmonary capillaries at almost insignificant concentration of CO in air. With increasing content of carbon monoxide in the respiratory mixture, the formation of HbCO also starts in the central parts of the erythrocyte. The constant of binding to hemoglobin for CO is 300 times higher than for oxygen. There is a version that the valence of iron in HbCO does not change. The direction of Fe^{2+} communication is changed. All odd electrons are involved in the formation of carboxyhemoglobin.

The association of CO with Hb is 10 times slower than with O_2 . The dissociation rate of carboxyhemoglobin is 3600 times slower than oxyhemoglobin. Therefore, HbCO accumulates very quickly in the blood. It is difficult to disconnect O_2 from oxyhemoglobin, which leads to an increase in hypoxia. Importantly, the dissociation reaction of carboxyhemoglobin depends only on the partial pressure of oxygen in the inhaled air. The half-life of HbCO is 320 minutes from atmospheric air, the breathing 100% oxygen with a pressure of 1 atm. - 80 minutes, under a pressure of 3 atm. - 23 minutes.

Almost up to 50% of carbon monoxide interacts with many iron-containing biologically active systems of the body: cytochrome oxidase - cytochrome A3, cytochrome P-450, cytochrome C, catalase, peroxidase, myoglobin and others. The dissociation of these connections are very slowly from 48 to 72 hours. It leads to blockage of tissue respiration, disruption of oxidative processes in the mitochondria cells, the development of hypoxia.

The carbon monoxide poisoning is developed of several types: hemic hypoxia (formation of carboxyhemoglobin), hypoxic hypoxia (reduced oxygen pressure in the air, airway obstruction), circulatory hypoxia (hemodynamic disorders), tissue hypoxia (blockade of enzymes of tissue respiration).

NB! The nervous, cardiovascular and embryonic systems are the most sensitive to multifactorial hypoxia carbon monoxide poisoning.

6.The clinic of acute carbon monoxide poisoning.

The severity of the injured person conditions of carbon monoxide poisoning is determined by the concentration of the poison and the duration of its action on the human body. There are several options for carbon monoxide poisoning. These are acute (slow), lightning (syncopal) and chronic poisoning. The acute poisoning including mild, moderate and severe degrees.

Mild poisoning - the general condition of the patient is closer to satisfactory, complaints of headache, tinnitus, nausea or vomiting, general malaise. It might be weakness in the legs, general anxiety, fear. Consciousness is preserved, blush on the cheeks, mild cyanosis of the mucous membranes, increased tendon reflexes, slight tachypnea, tachycardia and increased blood pressure. The carboxyhemoglobin degree is usually 10-20% in the blood. After stop contact with CO the symptoms disappear by few hours. The first symptoms of carboxyhemoglobin poisoning are present when the level is more than 5%. in the blood of children.

Moderate poisoning - a general condition of moderate severity, short-term loss of consciousness, pyramidal and/or extrapyramidal symptoms. Increases muscle weakness and lethargy. Movement coordination is disturbed, there is drowsiness. The skin and mucous membranes are red. Dyspnea, hypertension changes to hypotension. The degree of carboxyhemoglobin is usually 21-50% in the blood. The development of the disease depends on the timeliness and quality of emergency care. Children have more than 15% carboxyhemoglobin in the blood.

Severe poisoning - a comatose state is lasted several days. The men are expanded, a hypertonia, rigidity of occipital muscles, the recurrent tonic-clonic spasms. The skin and mucous membranes are bright red, than acquire a cyanotic. Breathing is shallow, often the Cheyne-Stokes type. Pulse is frequent, weak filling, hypotension. Spontaneous urination and defecation. The carboxyhemoglobin degree usually is more than 51% in the blood. Children have more than 40% carboxyhemoglobin in the blood.

NB! The carboxyhemoglobin level in the blood after oxygen therapy does not show the severity of the condition.

7. Treatment.

There are international principles for providing emergency care by the carbon monoxide poisoning.

1. Stop CO - to take out of the poisoned environment to clean air in a safe place.

NB! It is necessary to remember that influence of CO extends to rescuers. Gas is an explosive substance.

2. Using pulse-carboxymetry (SpCO) by the carboxyhemoglobin degree. The concentration of more than 5% for non-smokers and 10% for smokers is mild carbon monoxide poisoning. If the HbCO is more than 10-12%, treatment is started immediately and than people is transported to the emergency department.

NB! The presence and severity of carbon monoxide poisoning is determined only by SpCO and clinical signs in the prehospital stage.

3. At the accident place the injured person is supplied with 100% oxygen with a flow of 10-12 l/min. for children and 12-15 l/min. - adults. During transportation it is desirable to use the mode of constant positive airway pressure (CPAP).

4. Ensuring free airway patency.

5. Oxygen therapy requires the monitoring of pulse-oximetry (SpO₂) and SpCO.

6. Continuous 12-channel ECG monitoring.

7. Parenteral water load with increased diuresis by the rate of 10-15 ml/kg per hour during the first 6 hours of treatment.

NB! Do not expect that the carbon monoxide poisoning is enough to take out into the open air and not prescribe specific treatment. Remember - the time of CO in the human body is measured not in minutes but in hours.

NB! Carbon monoxide poisoning is a life-threatening situation for the injured person and the rescuer. Do not provide assistance at the scene of an accident indoors.

NB! Carbon monoxide poisoning happens not only in winter. CO can be formed at any time when faulty heating or heating devices (furnace, boiler, etc.) are used.

NB! You must prepared to treat complications such as myocardial ischemia and arrhythmias when you help a person with carbon monoxide poisoning,

NB! Be attentive to rescuers, especially the fire service. Their fatigue can be a sign of acute carbon monoxide poisoning. You must to defyne their SpCO.

8. The antidote therapy.

Oxygen is a widely available and conventional agent with antidote properties by carbon monoxide poisoning. The half-life of carbon monoxide is 3-4 hours. Using of high 100% oxygen concentration reduces the half-life of CO to 30-90 minutes. Oxygen is used in the normobaric oxygenation ($FiO_2 = 1$) during first 6 hours after poisoning by an oxygen mask, nasal catheters, oxygen tent or artificial lung ventilation. Oxygen therapy is carried out at all stages of care from the scene to the hospital. If the victim has a comatose state and/or blood carboxyhemoglobin content of more than 40%, hyperbaric oxygenation is possible.

NB! In case of carbon monoxide poisoning, oxygen therapy is an antidote to competitive action. It takes some time to get the effect. Oxygen does not affect ischemic complications at the level of tissues caused by poisoning.

NB! In carbon monoxide poisoning SpO₂ does not reflect the severity of the condition.

2.5 The benefit of fiber diet for prevention and treatment of the cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases are increasing in the current times and have high mortality. Healthy, fit and stress-free lifestyle is the key to quality living. But the question is, what are we doing for it? A pill to take is easier than to quit upon our favorite food. As said by Dr. Gregor, these pills have little value than what a healthy diet can do for us. Low fat and plant-based diet have the power to reverse the cardiovascular disease and increase the lifespan more effectively than what these pills can do. But the good part here is, unlike most other diseases, cardiovascular diseases need not depend solely on drugs for their treatment or prevention, they can be reversed with plant based, fresh vegetable diet. This was proven by Dr. Ornish by his experiment. 48 patients with moderate to severe coronary heart disease were randomized to an intensive lifestyle change group (Vegetarian diet with 10% fat, exercise, stress management training and smoking cessation) out of which 35 completed the 5-year follow-up quantitative coronary arteriography. Experimental group patients made and maintained comprehensive lifestyle changes for 5 years, whereas control group patients made more moderate changes. In the experimental group, the average percent diameter stenosis at baseline decreased 1.75 absolute percentage points after 1 year and by 3.1 absolute percentage points after 5 years. In contrast, the average percent diameter stenosis in the control group increased by 2.3 percentage points after 1 year and by 11.8 percentage points after 5 years. Twenty-five cardiac events occurred in 28 experimental group patients vs 45 events in 20 control group patients during the 5-year follow-up. So, it proves that atherosclerosis improves with lifestyle changes compared to medications.

Another example is when, Former President of United States, Bill Clinton spoke to the nation about the benefits of his revolutionary heart health program based on a diet created by Dr. Caldwell Esselstyn. Following a plant-based diet like the diet in Dr. Esselstyn's groundbreaking book *Prevent and Reverse Heart Disease*, President Clinton was able to lose twenty-four pounds and improve his heart function. In an interview

with Wolf Blitzer, he credited his health to Dr. Esselstyn, in dramatically improving cardiovascular health and treating heart disease rather than its symptoms

The conventional American diet is becoming more popular and spread even in the developing countries. The more fat we take in, there is more deposition of cholesterol. Since all animal cells manufacture cholesterol, all animal-based foods contain cholesterol in varying amounts. Major dietary sources of cholesterol include red meat, egg yolks and whole eggs, liver, kidney, giblets, fish oil, and butter. These can lead to excessive cholesterol in the body which gets accumulated in the arteries leading to atherosclerosis (plaques deposits in arteries). These deposits (plaques) can reduce blood flow through arteries, which can cause complications, such as angina, myocardial infarction and stroke. To reduce cholesterol levels, we need to reduce our intake of trans fat, which comes from processed foods and naturally from meat and dairy; saturated fat, found mainly in animal products and junk foods. In 2016, the United States Department of Agriculture Dietary Guidelines Advisory Committee recommended that Americans eat as little dietary cholesterol as possible.

Another study in the Great Britain was conducted by Francesca L Crowe. A total of 44,561 men and women living in England and Scotland of whom 34% consumed a vegetarian diet at baseline, were part of the analysis. Incident cases of Ischemic heart disease were identified through linkage with hospital records and death certificates. Serum lipids and blood pressure measurements were available for 1519 non cases, who were matched to Ischemic heart disease cases by sex and age. Ischemic heart disease risk by vegetarian status was estimated by using multivariate Cox proportional hazards models.

After an average follow-up of 11.6 y, there were 1235 Ischemic heart disease cases (1066 hospital admissions and 169 deaths). Compared with nonvegetarians, vegetarians had a lower mean BMI, non-HDL-cholesterol concentration, and systolic blood pressure. Vegetarians had a 32% lower risk of Ischemic heart disease than nonvegetarians, which was only slightly attenuated after adjustment for BMI and did not differ materially by sex, age, BMI, smoking, or the presence of IHD risk factors. It

was concluded that vegetarian diet was at a lower risk of causing Ischemic heart disease.

Similarly, the coronary heart disease had to be studied through different countries with different diet so the Seven Countries Study began in 1958, and 12 763 men aged 40 to 59 years were examined for risk factors for coronary heart disease. These men formed 16 cohorts in 7 countries: The United States, Finland, the Netherlands, Italy, Greece, the former Yugoslavia, and Japan. In addition to a physical examination, information on biological risk factors (e.g., serum cholesterol, blood pressure, and anthropometric measurements) was collected and an ECG was taken. In small random samples of each cohort, information on diet was collected by use of 7-day food records. The risk factor surveys were repeated after 5 and 10 years, and mortality data were collected up to 25 years. In that period, ≈ 6000 men died, and coronary heart disease was the underlying cause of death in 1500 men. All dietary data were coded in a standardized way in 1986 and summarized in 16 major food groups.¹⁶ Around 1960, the consumption of milk, potatoes, butter, and sugar products was very high in Finland. A similar but lower consumption pattern was observed in the Netherlands. Fruit, meat, and pastry consumption was high in the United States. Cereal and wine consumption was high in Italy, and bread consumption was high in the former Yugoslavia. In Greece, the consumption of olive oil and fruit was high, and the Japanese diet was characterized by a high consumption of fish, rice, and soy products. The average consumption of animal food groups, with the exception of fish, was positively associated with 25-year coronary heart disease mortality rates, and vegetable food groups showed an inverse association.

Plant cells synthesize cholesterol as a precursor for other compounds, such as phytosterols and steroidal glycoalkaloids, with cholesterol remaining in plant foods only in minor amounts or absent.

There are negligible chances of plaque formation with sufficient fiber intake which overall decreases the risk of cardiovascular diseases. The benefit of fiber diet is not only in prevention of the cardiovascular disease but also in reversing it, if occurred. Interventional studies of plant-based diets have shown that about 90 percent reductions

in angina attacks occurs within just a few weeks of this diet. Plant based diets are not only safer, known and cheaper but also a prevention as well as treatment mechanism for our body.

Dietary interventions are first-line therapy for coronary heart disease prevention and treatment. Increasing scientific evidence suggests that the traditional Mediterranean diet may reduce the risk of cardiovascular disease. The cardiovascular benefits of this whole-diet approach may outweigh those of typically prescribed low-fat diets. The burden of coronary heart disease is enormous, and nutritional approaches that optimize cardiovascular health are essential. Clinical trial evidence supporting the role of the Mediterranean diet in cardiovascular health is presented with an emphasis on the physiological effects of omega-3 fatty acids. The Spanish PREDIMED trial included 7447 participants at high cardiovascular risk allocated to 1 of 3 diets: a MedDiet supplemented with EVOO, a MedDiet supplemented with mixed nuts, or a control diet (advice to reduce all subtypes of dietary fat). The trial was planned for 6 years, but it stopped early after intervention for 4.8 years, as recommended by the Data and Safety Monitoring Board following stopping rules established a priori in the protocol.^{11,48,137,138} The incidence of CVD (MI, stroke, or cardiovascular death, totaling 288 events) in the MedDiet groups was lowered by $\approx 30\%$ when compared with the control diet. PREDIMED is a landmark study and it remains to date as the largest dietary intervention trial to assess the effects of the MedDiet on cardiovascular disease prevention.

Concluding, Research suggests that people who eat primarily plant-based diets tend to have a lower body mass index (BMI) and lower rates of obesity, diabetes, and heart disease than those who eat meat. Hence, plant-based diet is the choice we make for our body maybe not immediately but slowly and steadily for a qualitative and hospital free life.

2.6 Терапія пацієнтів з тривожними розладами в межах метаболічного синдрому X

Метаболічний синдром X (МСХ) – це гетерогенний стан, сукупність компонентів якого обумовлена психосоціальними, метаболічними та патофізіологічними взаємозв'язками [337-346]. В останні роки відзначається патоморфоз психічних розладів при різних соматичних і ендокринних захворюваннях [349]. Природно в корекції тривожних розладів при МСХ незалежно від нозологічної приналежності його соматичних складових пріоритет належить транквілізаторам, що мають комплексний анксиолітичний, гіпнотичний, вегетостабілізуючий та центральний міорелаксуючий ефект, а отже впливають практично на всі патогенетичні ланки тривожних розладів. У клінічній практиці лікарі надають перевагу «денним» транквілізаторам без значного снодійного ефекту, що зручно використовувати амбулаторно. До таких препаратів можна віднести альпразолам (ксанакс), медазепам (рудотель), оксазепам (нозепам, тазепам), тофізопам (грандаксин), лоразепам (лорафен), а також афобазол.

Афобазол, що не є агоністом бензодіазепінових рецепторів, за хімічною структурою відноситься до похідних меркаптобензimidазолу. Дія препарату заснована на гальмуванні мембранозалежних змін у ГАМК-рецепторі, у зв'язку з чим знижується його доступність для відповідного ліганда. Афобазол відноситься до препаратів короткої дії: період напіввиведення та час досягнення максимальної концентрації складають близько години, а утримання препарату в організмі – від однієї до двох годин [338, 342, 347].

Нами було проведене 4-тижневе дослідження ефективності й безпеки препарату Афобазол при терапії дорослих пацієнтів з тривожними розладами в межах метаболічного синдрому X (30 пацієнтів – основна група; 30 пацієнтів – контрольна).

Дослідження проведено відповідно до вимог протоколу з застосуванням можливих оптимальних доз препарату. Тривалість лікування склала 1 місяць активної терапії (надалі хворі переводилися на підтримуючу терапію вже поза

межами даного дослідження). Для лікування використовували препарат Афобазол, що містить у таблетці 0,01 г діючої речовини. Препарат призначали 3 рази на день (вранці, вдень і ввечері); використовувалося збільшення дози препарату до 1–1–2 (кількість таблеток на прийом).

Підсумкові результати лікування оцінювались за стандартними критеріями ефективності: показники «виражене поліпшення» або «поліпшення» за CGI; 50% зниження показників шкал HAM-A, а також за динамікою фізикальних даних. При аналізі результатів дослідження враховували також наступні показники: виразність загального терапевтичного ефекту (% респондерів за CGI); терміни появи терапевтичного ефекту; дози препарату, на тлі яких наступило поліпшення; загальна частота побічних явищ; побічні явища, що найбільш часто реєструються; якість життя пацієнтів та тлі лікування.

В дослідження включені 60 пацієнтів зрілого віку (18–65 років) (36 чоловіків, 24 жінки), у клінічній картині яких виявлялися легкі та помірні форми невротичних розладів, що спостерігаються в умовах терапевтичного стаціонару й амбулаторної служби.

Основна (30 осіб) та контрольна (30 осіб) групи сформовані з урахуванням репрезентативності за статтю та віком ($\chi^2_{\text{емп}} < \chi^2_{\text{крит}}$, $p \leq 0,01$). Вибірку склали пацієнти, що дали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік обстежених контрольної групи склав $44,81 \pm 2,17$, основної групи – $45,13 \pm 2,34$ ($p < 0,01$); середній вік початку психічних розладів відповідно в основній групі – $33,2 \pm 3,1$ року, в контрольній – $34,1 \pm 3,4$ року ($p < 0,05$); середня тривалість психопатологічної симптоматики в основній групі склала $5,6 \pm 0,6$ місяця, в контрольній – $5,8 \pm 0,3$ місяця ($p < 0,05$). Стан пацієнтів верифіковано згідно з відповідними критеріями за МКХ-10. Як в основній, так і в контрольній групі переважали пацієнти з розладами адаптації з соматичними симптомами та органічними непсихотичними розладами

Такий синдромальний розподіл в групах НМСХ і МСХ обумовлений тим, що на тлі тривалого хронічного перебігу метаболічного синдрому X у пацієнтів

спостерігається стабілізація невротичної симптоматики, подальший розвиток та ускладнення структури патологічного синдрому, а також формування нозологічно окреслених психічних розладів.

Дані психометричного дослідження підтверджують низку цільових психопатологічних феноменів для пацієнтів з НМСХ та МСХ. Кількість осіб з високим рівнем реактивної тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна вдвічі більша у пацієнтів з НМСХ (57,35 %), ніж у пацієнтів з МСХ (26,36 %) ($\varphi^* = 2,2$, $p = 0,014$), та вчетверо більша, ніж у здорових осіб (13,36 %) ($\varphi^* = 1,8$, $p = 0,035$).

Висока особистісна тривога більш притаманна пацієнтам з МСХ. Розподіл високих балів реактивної та особистісної тривожності засвідчує, що в процесі формування МСХ за відсутності чітко окресленої соматичної патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця й т.ін.) існує високий рівень психологічного дискомфорту саме на реактивному, а не особистісному рівні. Реактивна тривожність як результат суб'єктивного реагування емоціями напруження, занепокоєння, заклопотаності з відповідною активацією симпатoadреналової системи, сприяє подальшому розвитку МСХ. Наявність у пацієнта з МСХ соматичної хвороби збільшує особистісну тривогу (побоювання щодо стану здоров'я, майбутнього) та частково дезактуалізує поточні події в його уяві.

Чільне місце займали скарги на надлишкову вагу та підвищення АТ, що надалі були об'єктивізовані: ІМТ складав для основної групи $30,2 \pm 2,7$; контрольної групи – $28,7 \pm 4,4$; ОТ відповідно $98,4 \pm 3,3$ та $97,6 \pm 3,6$ см; систолічний АТ – $138,6 \pm 5,7$; $144,3 \pm 6,8$ мм рт.ст; діастолічний АТ – $81,4 \pm 5,1$; $87,7 \pm 5,4$ мм рт.ст.

Лікування цілком завершили 55 пацієнтів, у тому числі 28 пацієнтів основної групи та 27 пацієнтів контрольної групи. Терапевтична дія Афобазолу в проведеному нами дослідженні виявлялася досить швидко. Вже наприкінці першого тижня терапії була відзначена редукція тривожних проявів у вигляді зменшення роздратованості, заклопотаності та деякої дезактуалізації побоювань і недобрих передчуттів. Пацієнти також вказували на поліпшення сну, більшу

здатність до релаксації, а також зменшення відчуття занепокоєння, лякливості та плаксивості. Особливістю терапевтичної дії Афобазолу виявилася значна редукція до 7-го дня лікування значної кількості вісцеро-вегетативних проявів тривожних розладів: пацієнти відзначали полегшення дихання, більш стабільні з тенденцією до нормалізації показники артеріального тиску та пульсу, зменшення напруження та болю у м'язах, зменшення або відсутність сухості у роті, пітливості та запаморочення, зменшення потреби в їжі. Крім того, хворі відзначали покращення працездатності за рахунок підвищення якості когнітивних функцій (уваги, пам'яті).

В основній та контрольній групах наприкінці лікування відмічено динаміку показників психометричного шкалування у вигляді суттєвого зниження показників реактивної (на 57,2 і 42,9 %; $p \leq 0,001$) та особистісної (на 23,8 і 23,3 %; $p \leq 0,01$) тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна.

В усій групі пацієнтів нами відмічено повний вихід з хворобливого стану (38,4 %) або значне поліпшення (37,9 %) причому для більшості пацієнтів з легкими проявами повний вихід з стану був відмічений в 92 % випадків. Серед пацієнтів з помірними проявами хороший ефект зафіксовано у 75 % випадків, у решти відповідно спостерігались помірний та мінімальний ефекти. Динаміка тяжкості стану пацієнтів порівняно зі скринінгом була достовірно позитивною ($p < 0,05$) також вже с 7-го дня терапії Афобазолом; подібні зміни були відзначені у показниках загальної ефективності терапії. Відсутність позитивних змін на терапії Афобазолом відмічено у 3,3 %, погіршення – у 3,3 %. У контрольній групі – 6,6 та 3,3 % відповідно. Динаміка соматичних показників також мала позитивні тенденції в контрольній та основній групах: редукція склала відповідно: САТ – 11,0 і 18,0 % ($p \leq 0,05$); ДАТ – 4,4 і 14,9 % ($p \leq 0,05$); зменшення ІМТ та ОТ знаходилось у межах статистичної похибки.

Нами був також проведений порівняльний аналіз ефективності лікування Афобазолом тривожних розладів різної синдромальної структури. Особливо доцільним є призначення препарату Афобазол пацієнтам з такими особистісними рисами, як тривожна надумливість, невпевненість, підвищена

вразливість та емоційна лабільність, низька стресостійкість. Протягом всього терміну лікування нами відстежувались побічні дії препарату Афобазол, вони були зареєстровані в 7 пацієнтів (23,3 %). Більшість з них була зафіксована на початку лікування (переважно на першому тижні); вони були легкого ступеня виразності, не потребували додаткової корекції або змін у терапії; у більшості випадків були транзиторними та самостійно редукувалися протягом лікувального курсу. Спектр зафіксованих побічних явищ був представлений: головним болем (10,0 %), тремором (6,7 %), сухістю у роті (3,3 %) та підвищенням роздратованості (3,3 %).

Негативної дії препарату на серцево-судинну, бронхолегеневу та ендокринну систему відзначено не було. Показники лабораторних досліджень не відхилялися від норми. За нашими спостереженнями, Афобазол забезпечував високу комплайєнтність та не демонстрував негативного впливу на перебіг соматичної патології в межах МСХ. Афобазол не вступав в клінічно значущу взаємодію с медикаментами, що застосовуються для лікування соматичної складової МСХ.

Висновки:

1. Відкрите, в паралельних групах, активно контрольоване постмаркетингове дослідження підтвердило ефективність і безпеку препарату Афобазолу при терапії дорослих пацієнтів з тривожними розладами в межах метаболічного синдрому Х.

2. Найбільш значущими предикторами терапії Афобазолом визначено наявність у пацієнтів тривожної надумливості, невпевненості, підвищеної вразливості та емоційної лабільності, низької стресостійкості.

3. Афобазол забезпечував високу комплайєнтність та якість життя пацієнтів; не демонстрував негативного впливу на перебіг соматичної патології в межах МСХ. Особливістю терапевтичної дії Афобазолу є редукція вісцеро-вегетативних проявів тривожних розладів, у тому числі полегшення дихання, нормалізація показників артеріального тиску та пульсу, зменшення напруження та болю у м'язах, пітливості та запаморочення.

4. Побічні дії препарату Афобазол реєструвалися переважно на початку терапії, були транзиторними та не призводили до припинення лікування.

5. Афобазол доцільно використовувати в комплементарній стаціонарній та амбулаторній монотерапії для психосоматичних пацієнтів, що ведуть активний спосіб життя в агресивному стресогенному оточуючому середовищі

2.7 Зміни вмісту вільного гепарину в плазмі крові новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням центральної нервової системи

Перинатальні гіпоксичні ураження центральної нервової системи (ЦНС) посідають чільне місце серед причин, що призводять до інвалідизації з дитинства. [133,134,140,141,143]. Гепарин (ГПН) є однією із чисельних фізіологічно-активних сполук, яка відіграє суттєву роль у патохімії та патофізіології багатьох типових патологічних процесів [135-139]. ГПН є кислим сульфатованим глікозаміногліканом. В тканинах основним депо ГН є опасті клітини, в цитоплазмі яких крім нього наявні гістамін, серотонін, вазопресін, вазоінтестинальний пептид, протеази (триптаза, хімаза), еозінофільний хемотаксичний фактор, тощо. ГПН складає 1-5% від загального рівня сульфатованих полісахаридів тканин, причому він міститься у вигляді різних фракцій, які відрізняються вмістом залишків сірчаної кислоти та молекулярною вагою. Фізіологічні функції ГПН різноманітні. Він є регулятором обмінних процесів в тканинах, впливаючи на їх кисневий і енергетичний баланс, прискорює окислювально-відновлювальні процеси, впливає на ріст тканин, регулює синтез лейкотриєнів, інгібує активність ензимів – гіалуронідази, РНК-залежної-ДНК-полімерази, стабілізує проникливість ендотелію судинного русла, має антикоагулянтну дію, обумовлену гальмуванням агрегації тромбоцитів і активізацією фібринолізу тощо.

ГПН – фізіологічно активну речовину, один із самих активних антикоагулянтів непрямої дії, було відкрито в 1916 році. За хімічною будовою молекули ГПН є високосульфатованим мукополісахаридом, класичним глікозаміногліканом, що не має усталеної певної структури, складається із послідовних залишків L-D-глюкуронової кислоти і 2-аміно-2-дезоксид-L-D-глюкози. У ГПН декілька полісахаридних ланцюгів різної довжини і молекулярної маси зв'язані із одним загальним білковим ядром. Білковий фрагмент молекули ГПН унікальний тим, що він складається тільки із залишків серину і гліцину. Характерною особливістю структури молекули ГПН є дисахаридний компонент, що повторюється і містить глюкозамін та

глюкуронову кислоту. Різний ступінь сульфатування і особливості фізико-хімічних параметрів молекули обумовлюють гетерогенність ГПН. В тканинах ГПН існує у вигляді макромолекул протеоглікану з різною молекулярною масою і виявляється у всіх ссавців. В результаті ензиматичної деполімеризації макромолекулярний ГПН перетворюється в фізіологічно активні форми.

Синтез ГПН в організмі людини, в основному, відбувається в цитоплазмі опасистих клітин, де він може знаходитися у вільному стані, або у вигляді комплексу – гепарин-цинк-гістамін. У периферичній крові депо ГПН є нейтрофільні лейкоцити. ГПН входить до складу сульфатованих полісахаридів тканин і його питома вага складає до 5%. У відповідь на різноманітні стимули, зокрема, гіпоксію – ГПН вивільняється із гранул-депо. При цьому одночасно вивільняються еозинофільний хемотаксичний фактор, гістамін, серотонін, дофамін, протеази (триптаза і хімаза) тощо. Опасисті клітини здатні не тільки синтезувати, але і поглинати ГПН із кровообігу і включати до складу гранул, рівно як і глікоген, інουλін, декстрин, карбоксиметилцелюлозу. Залежно від структурних характеристик полісахаридної частини молекули ГПН прояви взаємовідносин внутрішніх структур лаброцитів і полімерів, що до них проникли – є різною за допомогою нефракційного 35S-гепарину продемонстровано, що ГПН, який акумульовано опасистими клітинами сполучно клітинного типу при посиленні коагулянтного потенціалу крові вивільнюється із них в кровообіг і бере участь у реакціях забезпечення гемостазу.

Вивільнення ГПН із опасистих клітин відбувається ендо- і екзоцитозом. Стресорні впливи супроводжуються посиленням першого, оскільки стрімко зростає індекс гранулолізу в опасистих клітинах в 3,3 рази, а індекс де грануляції тільки на 28%. Посилення дегрануляції проявляється зростанням більше, ніж в 2 рази кількості опасистих клітин із помірною і сильною де грануляцією. Установлено, що іммобілізаційний стрес призводить до суттєвого підвищення секреторної активності опасистих клітин, і як наслідок цього – індекс насичення опасистих клітин гепарином – різко зменшується. Опасисті клітини, що мають у цитоплазмі бідні запаси ГПН внаслідок його посиленого

вивільнення при стресі здатні (при надлишку в крові не фракціонованого ГПН за відносно короткий проміжок часу) відновлювати його вміст.

Як вже зазначалося, одним із чинників, що можуть ініціювати процеси де грануляції опасистих клітин – є гіпоксія. Не виключено, що процеси де грануляції опасистих клітин безпосередньо залежать від ступеня гіпоксії периферичних тканин, оскільки встановлена пряма залежність між рівнем гіпергепаринемії і ступенем тяжкості перебігу анемії.

Інактивація ГПН, головним чином, відбувається в печінці, але 20% його видаляється із сечею. Деградація полісахаридних комплексів ГПН здійснюється специфічними для цього процесу ендоглікозидами, насамперед ендоглюкуронідазою. Гіалуронат відкладається клітинами і бере участь у процесах злипання клітин. В елімінації гепарину виділяють дві фази – швидку і сповільнену. Існує припущення, що швидка елімінація ГПН обумовлена його зв'язуванням із рецепторами ендотеліальних клітин і макрофагів. В клітинах відбувається часткова де полімеризація і де сульфатування ГПН, після чого фрагменти молекули, очевидно, вивільняються в кровообіг, а потім виділяються із сечею нирками. Припускають, що фаза сповільненого кліренсу відбувається за умови, що всі клітинні ГПН-рецептори є насиченими. Означене положення підтверджується фактом, що період напіввиведення ГПН залежить від дози, що вводиться. Так, при дозі 100 од/кг біологічний період напіввиведення становив одну год, при низьких дозах його виведення зменшується нелінійно [141]. Вважають, що ГПН здатний зв'язуватися із білками, що його нейтралізують. До таких відносять глікопротеїн, тромбоцитарний фактор 4, витронектин тощо. Високий вміст означених білків в плазмі крові може викликати відносну резистентність до гепарину. ГПН не всмоктується в травному тракті.

Дані стосовно вмісту вільної фракції ГПН в плазмі крові еклектичні. На наш погляд, такі протиріччя могли бути обумовлені точністю методики, апаратурою, якістю реагентів чи іншими чинниками.

Кількісне визначення вмісту ГПН в клінічній практиці є значною проблемою, оскільки в багатьох випадках застосовують непрямі показники, що

базуються на оцінці його біологічної дії. Існуючі методи визначення вмісту ГПН потребують попередньої екстракції, наприклад, лугами, з наступним відділенням від домішок, є недоступними для широкого застосування внаслідок відсутності специфічних реактивів або/та приладів. Зокрема, для імунологічного визначення вмісту ГПН необхідні відповідні анти-ГПН антитіла, а спектрофотометричний аналіз потребує хромогенних субстратів. Достатньо детально розроблені методи аналізу комерційних препаратів ГПН, які без попереднього його виділення із біосубстратів не можуть застосовуватися в клінічній практиці.

Останнім часом значну увагу приділяють електрофорезу в різних гелях, особливо, в поліакриламідних, що мають високу розподільчу здатність. ГПН є кислотою і його макромолекула має у своєму складі значний вміст сульфогруп, що забезпечує вийняtkово високий від'ємний заряд і значну рухливість його молекули в електричному полі. У зв'язку із означеним, цілком виправдано останнім часом використовують електрофоретичні методи для виділення і кількісного визначення вмісту ГПН в біологічних субстратах. Відомі наразі електрофоретичні методи потребують попереднього очищення виділеного із біосубстрату ГПН і видалення інтерферуючих сполук, наприклад, нуклеїнових кислот. В процесі виконання самої електрофоретичної процедури одночасно виділяють не тільки ГПН, а і інші мукополісахариди, ідентифікація яких базується на визначенні рівня електрофоретичної міграції і співставленні останнього із стандартами.

Як ми вже відмічали, одним із чинників, що можуть змінювати метаболізм ГПН є гіпоксія. Гіпоксія є фактором, що здатний ініціювати процеси дегрануляції вивільнення тучних клітин і вивільнення біологічно активних речовин [135-137,139]. В умовах гіпоксії, очевидно, розбалансовуються процеси вивільнення та інактивації ГПН, що негативно впливає на нервову систему, особливо на регуляцію функції вегетативної нервової системи. Вивчаючи літературу з проблем перинатальних гіпоксичних уражень мозку, ми звернули увагу на те, що така фізіологічно активна речовина як ГПН залишилась поза увагою дослідників. Наведені дані були використані як теоретичні передумови

для вивчення вмісту вільного ГПН в плазмі крові новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС та його зміни при лікуванні.

Обстежено 33 новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС (15 хлопчиків та 18 дівчаток), які лікувалися у відділеннях реанімації та патології новонароджених МДКЛ №1 м. Києва. Діти мали гестаційний вік від 31-32 до 39-41 тижнів, масу при народженні від 1950 г до 4100 г., доношеними народилися 21, недоношеними – 12. Усі новонароджені обстежувалися із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень. Ступінь важкості асфіксії визначали згідно рекомендацій, означених у класифікації уражень нервової системи в дітей і підлітків [140]. Тяжку асфіксію при народженні діагностовано у 8 дітей, середню або помірну у 25 новонароджених. Контрольну групу склали 17 здорових новонароджених (9 хлопчиків та 8 дівчаток) аналогічного віку.

Вміст вільної фракції ГПН у плазмі крові визначали за методикою Б.В.Михайличенка, С.В. Видиборця (2000) [143]. Для дослідження використовували пуповинну кров новонароджених та венозну кров із вен голівки. Результати досліджень оброблялися методами варіаційної статистики з вирахуванням t-критерія вірогідності Ст'юдента. Кількісний вміст вільного ГПН у плазмі крові виражали в мкг/г.

Дослідження проводились в лабораторії аналізу біологічно активних сполук кафедри судової медицини Національного медичного університету. Автор висловлює щире подяку професору Б.В.Михайличенку за методичну допомогу при проведенні наукового пошуку.

Нами встановлено, що вміст вільної фракції ГПН у плазмі крові обстежених був наступним (табл. 1).

Таблиця 1.

Вміст вільного ГПН у плазмі обстежених ($M \pm m$), мкг/г

Здорові (n=17)	Групи обстежених		Достовірність різниці (p)
	новонароджені з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС (n=33) до лікування	через 3 тижні	
21,28±0,51	29,64±0,35	23,48±0,42	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p₁- достовірність різниці між здоровим та новонародженими з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС;

p₂ - достовірність до і після лікування у новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС.

Як видно із наведених у табл.1 даних у новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС спостерігається вірогідне підвищення вмісту вільного ГПН у плазмі крові, порівняно із здоровими (p<0,001). Після проведеного лікування його вміст вірогідно зменшується (p<0,001), але не нормалізується (p<0,01). Вірогідної різниці вмісту вільного ГПН в плазмі крові залежно від статі обстежених нами не виявлено (p<0,1). Відомо, що ступінь артеріальної і венозної гіпоксії, метаболічний ацидоз перебувають у прямій залежності від концентрації гемоглобіну в одиниці крові [135-137,139].

Нами проведено співставлення ступеню важкості перинатального гіпоксичного ураження ЦНС, концентрації гемоглобіну та вмісту вільного ГПН у плазмі крові (табл. 2).

Таблиця 2.

Вміст вільного ГПН у плазмі крові новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС залежно від важкості асфіксії

Ступінь важкості асфіксії	Концентрація гемоглобіну, г/л	Вміст ГН нмоль/г
середній або помірний	210-191	26,04±0,35
	190-181	28,74±0,39
тяжкий	170 та менше	36,49±0,47

Як видно із наведених в табл.2 даних, спостерігається пропорційна зміна вмісту вільного ГПН у плазмі крові обстежених залежно від ступеню важкості гіпоксичного ураження ЦНС.

Виявлена нами гіпергепаринемія у хворих із гіпоксичним ураженням ЦНС, очевидно, обумовлена виснаженням компенсаторно-приспосовних реакцій ліквідації гіпоксії і відображує посилення дегрануляції тучних клітин, які є основним депо вільного ГПН в тканинах. Не виключено, що процеси дегрануляції тучних клітин напряму залежать від ступеню гіпоксії периферичних тканин, оскільки нами встановлена залежність рівня гіпергепаринемії від ступеню тяжкості перебігу анемії. Останній визначається, серед інших параметрів, рівнем гемоглобіну. А значить і ступенем оксигенації периферійних тканин.

Підвищення вмісту вільного ГПН у плазмі крові новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС, очевидно, є непрямим свідченням гіпоксії тканин внаслідок порушення процесів їх оксигенації.

ГПН знижує метаболізм клітин завдячуючи змінам електричного потенціалу поверхні клітин, що супроводжується гальмуванням росту клітин і блокадою їх здатності виконувати фагоцитарні функції. Завдячуючи поліаніонній структурі ГПН здатний утворювати комплекси із білками і зв'язувати біогенні аміни. На цьому базується антитоксична дія гепарину, а здатність ін активувати ферменти, в тому числі лізосомні, антигіалуронідазний ефект, що спричинює зменшення проникливості основної речовини і капілярів, вивільнення тканин від надлишків гістаміну. Означене в сукупності і обумовлює протизапальні ефекти дії ГПН.

ГПН має здатність зв'язуватися із чисельними видами клітин, насамперед, тромбоцитами, купферовськими клітинами печінки, макрофагами, клітинами ендотелію артерій, опасистими клітинами тощо. Відомо, що ГПН здатний активізувати тромбоцити, але є данні і про те, що певні їх функції він здатен гальмувати. ГПН активує ліпази, систему комплемента, запобігає утворенню і росту тромбів. Встановлено, що ГПН взаємодіє із тромбоцитами зв'язана, насамперед, із зниженням в них вмісту цАМФ, а також з нейтралізацією

простагландинів I₂ і D₂ за рахунок конкурентного зв'язування із рецепторами на поверхні мембран тромбоцитів та неспецифічним підвищенням агрегаційної їх здатності. Означені ефекти безпосередньо забезпечуються фізико-хімічними властивостями самого гепарину.

ГПН, як протеоглікан, завдячуючи фізико-хімічним властивостям, моделює фізико-хімічні властивості біологічних рідин, такі як розчинність, здатність до денатурації, заряд, в'язкість тощо, а також захищає від протеолізу мембрани. Слід зауважити, що деградація самого ГПН відбувається також у ділянках клітинних мембран.

ГПН має безпосередній вплив на перебіг протеолітичних процесів в білках-попередниках, перетворюючи їх до білків менших розмірів, що відображується на процесах проникливості біологічних мембран, внутрішньоклітинну міграцію, секрецію білків. Відомими є такі ефекти ГПН як активізація і/або блокування активності кислих гідролаз лізосом. Означені ферменти здатні формувати природні комплекси із глікозаміногліканами. Протеоглікани окрім взаємодії із ферментами, що беруть участі у процесах їх біосинтезу і деградації, здійснюють вплив на внутрішньоядерні функції і синтез білка через вплив на структуру хроматину і активізацію ДНК-полімерази. Глікоаміноглікани у значних кількостях присутні в ядрах різних типів клітин.

ГПН може служити чинником, що впливає на зміни функціональних властивостей IgG, спричиняючи його агрегацію із наступною активацією ефекторних функцій. У фізіологічних умовах агрегація IgG як одного із самих основних по ізоелектричних точках білків сироватки крові може досягатися в результаті його взаємодії із негативно зарядженими поліелектролітами. Важливою обставиною є факт, що вміст циркулюючого ГПН може значно зростати при різних патофізіологічних реакціях, що зв'язані із реакцією клітин, які синтезують ГПН – опасистих і ендотеліальних. В організмі ГПН забезпечує посттрансляційну модифікацію IgG, можливо і імуноглобулінів інших класів, що призводить до так званого старіння білка і його катаболічній деградації. ГПН як ендогенний регулятор часу напіврозпаду IgG не залежить від процесів прискореної елімінації

IgG в якості антитіла в умовах імунологічного конфлікту. Але відомо, що у разі значного підвищення концентрації ГПН в циркуляторному руслі і, як наслідок, збільшенні агрегованого IgG можливі патологічні реакції, що характерні для імуного конфлікту із залученням до нього комплексів антиген-антитіло. Означеним фактом необхідно не нехтувати при призначенні напружених схем клінічного застосування ГПН як фармацевтичного препарату.

Підвищення рівня ГПН в крові спостерігають при дифузних захворюваннях сполучної тканини, анафілактичних реакціях і посттрансфузійних ускладненнях, променевої хвороби, лейкозах. На думку онкологів, метастазування може бути обумовлене змінами в структурі глікокон'югатів на поверхні злоякісних клітин. Існує припущення, що означені зміни структури глікоаміногліканів може впливати на вибір місць метастазування пухлинних клітин.

ГПН може специфічно зв'язуватися із ліпопротеїнліпазою, яка локалізується в стінках капілярів, і сприяти вивільненню даного ферменту в кровообіг. Частково N-десульфатований ГПН зв'язується із ліпопротеїнліпазою інтенсивніше, ніж із АТ III. Встановили виразну кореляцію між здатністю тканин включати жирні кислоти триацилгліцеридів, що входять до складу ліпопротеїдів і активністю ферменту ліпопротеїнліпази. Остання локалізується на стінках капілярів, до яких вона фіксується за допомогою протеогліканових ланцюгів гепаринсульфату. Ліпопротеїнліпаза практично відсутня у вільному вигляді у плазмі крові, однак після ін'єкції ГПН гепаринсульфатні зв'язки перестають утримувати ліпопротеїнліпазу, вона потрапляє у кровообіг, де каталізує гідроліз триацилгліцеролів. При введенні великих доз ГПН із печінки починає посилено вивільнятися інша ліпаза, що регулює вивільнення ГПН – гепаринвивільнююча ліпаза.

Завдячуючи гідрофобному впливу і перебудові водневих зв'язків дія ГПН на гіалуронідазу супроводжується інгібуванням ферменту і ослабленню ролі електричних сил на поверхні молекули. Гіалуронідаза є ферментом, що покращує проникливість тканин в результаті гідролітичного розщеплення олігосахаридів. Останнє може бути вирішальною умовою виживання пацієнтів із, наприклад,

інфарктом міокарду. Установлено, що зменшення спорідненості ГПН до антитромбіну відбувається при збільшенні ступеня глікозилірування останнього.

Опасисті клітини є джерелом надходження ендогенного ГПН. В нормі вони захищають стінку артерій від атеросклеротичного ураження, при втраті функціональної активності опасистих клітин прискорюються процеси атерогенезу. Установлено, що в ліпідних стрічках і атеромах виявляється значне зменшення кількості опасистих клітин, в той же час у ділянках незміненої інтими судинної стінки їх кількість незмінна. Збільшення числа опасистих клітин в ранніх ліпідних плямах супроводжується ростом популяції лімфоцитів і моноцитів, а також де гранульованих форм опасистих клітин, що може свідчити про появу ознак імунного запалення уже на ранніх стадіях атерогенезу.

Стимулювання дегрануляції опасистих клітин в присутності ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) супроводжується посиленням їх модифікації з наступним масивним їх поглинанням макрофагами. При цьому відбувається зв'язування ЛПНЩ із ГПН, що є сигналом для руйнування останнього нейтральними протеазами (хімаза і карбоксипептидаза-А), а ЛПНЩ у незміненому вигляді фіксується на поверхні гранул опасистих клітин. Частинки гранул, що перевантажені ЛПНЩ, фагоцитуються макрофагами із наступним накопиченням естерифікованого холестерину і утворенням піноподібних клітин в субендотеліальному прошарку інтими артерій. ГПН опасистих клітин утворює крупні нерозчинні комплекси із ЛПНЩ, які також поглинаються макрофагами шляхом рецепторно-опосередкованого фагоцитозу із накопиченням холестерину. незалежно від описаних вище ефектів, що реалізуються за допомогою протеаз і ГПН, опасисті клітини можуть спричинювати протилежну дію на ЛПНЩ, роблячи їх стійкими до окислення. Процеси відбуваються за участю іонів міді і гістаміну. Хімаза опасистих клітин здійснює протеолітичну деградацію ЛПНЩ, що супроводжується вивільненням мідь містких апо-В-100 пептидів від ЛПНЩ. Це дозволяє вільним пептидам зв'язувати вільні іони міді із утворенням комплексних сполук, що є неактивними в плані окисно-відновлювальних реакцій, а гістамін, що

вивільнюється активованими опасистими клітинами, зв'язує іони міді і тим самим запобігає окисленню ЛПНЩ.

ГПН відіграє важливу роль у підтриманні вуглеводного обміну, зокрема, гомеостазу глюкози. Експериментально доведено, що введення ГПН захищає від діабетогенної дії аллоксану і зменшує гіперглікемію на ранніх етапах розвитку експериментального діабету, сприяючи навіть відновленню бета-клітин. Інсулін в комплексі з ГПН спричинює більш виразний гіпоглікемічний ефект. На противагу наведеному, зв'язування ендogenous ГПН протамін-сульфатом посилює діабетогенний ефект аллоксану і діабетогенного фактора плазми крові. При зв'язуванні протамін-сульфатом всього наявного в циркулюванні ендogenous ГПН у здорових щурів виникала резистентність відносно гіпоглікемічної дії як ендogenous, так і екзогенного інсуліну. У тварин із зниженням концентрації ендogenous ГПН гіпоглікемічна дія інсуліну значно знижувалась.

Результати чисельних досліджень показують, що в умовах емоційного напруження, обумовленого інформаційним навантаженням, ГПН вивільняється в кровообіг, де він достатньо швидко утворює чисельні комплекси із різними білками крові і біогенними амінами. Так, при введенні високомолекулярного ГПН в дозі 64 МО/кг у всіх щурів незалежно від індивідуальних особливостей, виявляли виразну інтенсифікацію процесів навчання, зменшення кількості помилкових дій і високий рівень організованості сформованої поведінки і працездатності. Припускають, що можливо одним із можливих механізмів позитивного впливу ГПН на психічні процеси може виявитись здатність його молекули взаємодіяти із медіаторними системами через комплексоутворення і посилення ефектів таких важливих для навчання нейромедіаторів, як норадреналін і серотонін. ГПН спричиняє і антигіпоксичну дію. Як і чисельні антигіпоксанти, він здатний знижувати активність моноамінооксидази і таким чином впливати на медіаторні системи, відповідальні за адаптацію до стресу. Означені ефекти можуть позитивно відбиватися на процесах пам'яті і навчання.

Фізіологічні ефекти ГПН хоч і є різноманітними, але найкраще вивчена його антикоагулянтна дія. Остання досягається через гальмування агрегації

тромбоцитів і активацією процесу фібринолізу. Доведеним є факт, що на поверхні ендотелію судин міститься деяка кількість глікозаміногліканів і глікопротеїдів, які мають у структурі своїх молекул гепариноподібні ланцюги. Це підтверджується тим, що обробка білків стінки судин гепариною знижує їх антикоагулянтні властивості. Це є свідченням того, що при контакті із неушкодженим ендотелієм тромбін може інактивуватися антитромбіном III (АТ III) при каталітичній дії глікопротеїдів із поверхні ендотелію. Можна припустити, що вплив означеного механізму на зсідання крові є більш суттєвим в мікроциркуляторному руслі, де співвідношення між поверхнею судин і об'ємом циркулюючої крові забезпечує більш тісний контакт стінок судин і крові.

Хоча синтез і депонування ГПН здійснюється в опасистих клітинах, він завжди тісно зв'язаний із кровоносними судинами. За фізіологічних умов ГПН має високу спорідненість до антитромбіну III і зв'язується з ним. Їх взаємодія має електростатичну природу і змінюється при коливаннях рН середовища і його іонної сили. Залишки L-ідуранової кислоти і сульфату обумовлюють високий негативний заряд молекул ГПН, завдячуючи чому він активно взаємодіє із певними компонентами плазми крові. Він специфічно зв'язує фактори зсідання крові IX і XI. Більш важливою для антикоагулянтної активності ГПН є його здатність взаємодіяти із альфа-2-глікопротеїном плазми – АТ III і потенціювати утворення комплексу АТ III із активними сери новими протеазами каскаду згортання крові (тромбін, фактори Ха, IXa, XIa, XIIa. Означене утворення комплексів спричинює до незворотної активації факторів згортання крові. Зв'язування ГПН із залишками АТ III викликає конфірмаційні зміни, що сприяють взаємодії останнього із сери новими протеазами. Відомо, що ГПН у невеликих кількостях присутній на стінках судин, що спричинює зниження активації внутрішнього шляху зсідання крові.

Протизсідальну активність ГПН можуть пригнічувати катіонні поліпептиди, які конкурують із катіонними ділянками АТ III за зв'язування із полііонним ГПН. У своїй структурі ГПН має два сайти зв'язування з АТ III, а тромбін – один. Гепарин зв'язується із лізиновими залишками на АТ III, що робить

аргініновий активний центр більш доступним для активного сери нового центру тромбіну. Зв'язування ГПН із АТ III прискорює утворення комплексу тромбін – АТ III – ГПН. Ковалентний зв'язок між активним сериновим центром тромбіну і аргініновим сайтом комплексу АТ III – гепарин викликає інактивацію активної сери нової протеази. Слід відмітити, що тільки незначна фракція ГПН має АТ III – зв'язуючу активність, а ГПН, що з'єднується з АТ III, значно посилює інгібіторну здатність АТ III [133,136]. Після утворення комплексу між АТ III і тромбіном ГПН дисоціює із комплексу і зв'язується із іншою молекулою АТ III, генеруючи множинні цикли інактивації ферменту. Нейтралізація активованих форм інших факторів зсідання крові шляхом АТ III відбувається за аналогічним механізмом, але швидкості інактивації відрізняються. Для каталізу інгібування фактору Ха достатньо, щоб ГПН зв'язувався тільки із АТ III, але щоб каталізувати інгібування тромбіну, ГПН повинен зв'язатися і з АТ III, і з тромбіном (фактор IIIa).

Взаємодія між АТ III і активними ферментами зсідання крові може бути опосередковано іншими мукополісахаридами і гепарин сульфатом. Оскільки дані сполуки в судинній стінці, існує припущення, що вони відіграють певну роль в контролюванні процесу активації зсідання крові. Значення АТ III як основного модулятора гемостазу підтверджують наявністю тенденції до тромбоутворення у осіб із вродженим або набутим дефіцитом АТ III.

В процесі утворення комплексу тромбін – АТ III ГПН не тільки прискорює взаємодію між ними, але і виконує роль матриці для зближення АТ III із тромбіном шляхом зв'язування молекули ферменту із особливою ділянкою ГПН рядом із інгібітором. При цьому сам ГПН відіграє лише каталітичну роль. Після завершення інактивації тромбіну у потрійному комплексі АТ III – тромбін – ГПН весь ГПН виділяється у вільному вигляді і зберігає свою біологічну активність. Таким чином, одна молекула ГПН здатна послідовно прискорює взаємодію чисельних пар молекул АТ III в крові.

ГПН із фібриногеном, плазміном і адреналіном утворює комплекси, що мають протизсідальну і фібринолітичну дію, а в низьких концентраціях інгібує

реакцію між факторами IXa, VIII, ауто каталітичну активацію тромбіну і дію фактора Ха. В той же час, у високих концентраціях ГПН інгібує коагуляцію у всіх фазах, в том числі і тромбінфібриногену.

У позасудинному просторі знаходиться переважно гепариновий кофактор II (ГК II), де локалізується дерматан-сульфат, а саме тут може відігравати провідну роль в інгібуванні тромбіну. ГК II – серпін, інгібуючий тромбін, але не інші коагуляційні протеази в присутності ГПН або дерматан-сульфата. Інгібуюча дія ГК II на тромбін є менш виразною порівняно із такою у АТ III. Тромбіну властиві і інші функції, що не пов'язані із згортанням крові або активацією тромбоцитів: проліферація фібробластів і інших клітин, індукування хемотаксису моноцитів, полегшення адгезії нейтрофільних гранулоцитів до ендотеліальних клітин, стимулювання утворення простагліцину і інших медіаторів ендотеліальними клітинами, обмеження ушкодження нервових клітин. Здатність ГК II блокувати дану діяльність тромбіну відіграє певну роль у регулюванні процесів заживлення ран, запалення або розвитку нервової тканини.

Таким чином, ГПН є фізіологічно активною сполукою, яка відіграє суттєву роль у формуванні цілого ряду синдромів при патологічних станах та захворюваннях. У новонароджених з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС відмічається суттєве порушення вмісту вільного ГПН у плазмі крові, яке достовірно нормалізується у процесі лікування. Є необхідність поглибленого вивчення метаболізму ГПН у новонароджених для розуміння його патофізіологічної ролі у формуванні цілого ряду клінічних симптомів при гіпоксичних ураженнях ЦНС. Розширення знань про патогенез перинатальних гіпоксичних уражень мозку, дозволить більш успішно проводити їх лікування.

2.8 Дифференциальная диагностика заболеваний печени с использованием методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ) и их сопоставлений с результатами патоморфологических исследований

Abstract. On the foundation of our numerous case histories, using US and CT for diagnosis, we came to a conclusion that the mentioned hepatic pathologies may be differentiated. From all describe methods, contrast enhanced CT is the best diagnostic modality for hepatic lesions, while US should be a screening method.

Keywords: ultrasound, computed tomography, liver imaging, hepatic tumours

Аннотация. На основании собственного большого материала по использованию УЗИ, КТ, мы пришли к выводу о возможности проведения дифференциации между вышеописанными патологиями печени. Из всех перечисленных методов наиболее целесообразным является использование КТ с введением контраста. УЗИ должно явится скрининговой методикой.

Ключевые слова: УЗИ, КТ, методы визуализации печени, опухоли печени.

Вступление. Диагностика опухолевых заболеваний печени представляет значительные трудности даже при использовании ЯМР-томографии (1).

Нередко при проведении томографических исследований по поводу заболеваний других органов (почек, поджелудочной железы или надпочечников) выявляются значительные изменения со стороны печени (выявляются немые кисты, аденомы, фиброзно-нодозные гиперплазии, множественные очаговые или очаговоподобные тени), которые требуют своей расшифровки.

Поэтому целью наших исследований явилось изучение особенностей сигналов при использовании ряда методик (УЗИ, КТ) в сопоставлении с данными морфологических исследований (удаленных биоптатов, при посмертном изучении удаленной печени и др.).

Гемангиомы. Это четко отграниченные, губкообразные, содержащие кровь, мезенхимальные опухоли. Они пронизаны васкулярными каналами,

имеют тонкие фиброзные стенки, содержат мелкие тромботические скопления клеток и даже кальцификаты. При микроскопическом исследовании обнаруживаются выстланные эндотелием сосудистые лакуны.

Гемангиомы очень часто локализуются на поверхности печени

Маленькие опухоли протекают бессимптомно и выявляются случайно во время радиологических процедур. Большие гемангиомы вызывают абдоминальные боли, нередко пальпируются у края печени и могут стать причиной массивных кровотечений. Опухоли бывают одиночными или множественными. Чаще всего поражается правая доля печени. Размеры опухолей могут колебаться от 0,5 см до 4 и более см.

По своей визуальной картине гемангиомы могут симулировать рак (особенно при УЗИ и КТ), что требует проведения дополнительных диагностических исследований.

При УЗИ гемангиома чаще визуализируется в виде гиперэхогенного образования, иногда с акустической тенью, расположенной за ним. Однако при наличии сопутствующей жировой инфильтрации печени гемангиома приобретает гипоэхогенность и тогда бывает трудно отличима от метастазов. Кавернозные полости выглядят гипо- и анэхогенными участками, что затрудняет их интерпретацию.

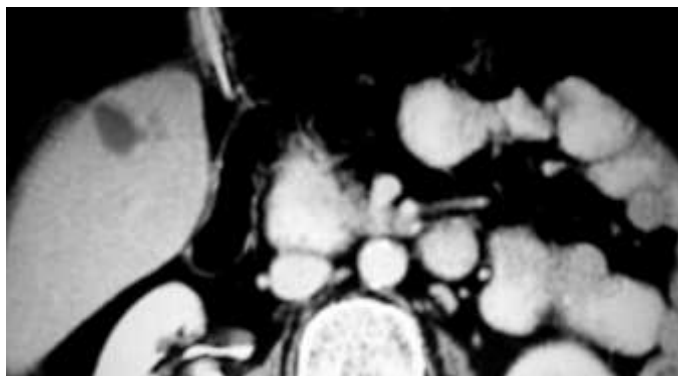


УЗИ гемангиомы



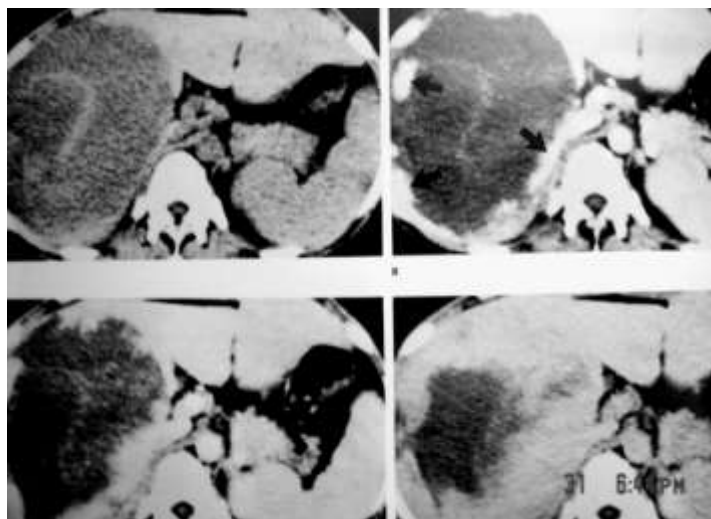
УЗИ гемангиомы

При КТ без контрастирования небольшие гемангиомы достаточно трудно также дифференцировать от метастазов .



КТ Маленькая гемангиома

Контуры крупной гемангиомы (более 5-6 см) часто неровные, бугристые, структура гетерогенная. Денситометрические показатели снижены на 20-30 единиц, средняя плотность над опухолью составляет около 30 ед. Н. Крайне типичен характер накопления контрастного препарата при КТ. Контрастирование происходит от периферии к центру, Контрастное усиление сохраняется длительно (до 20-30 мин после введения) из-за низкой скорости тока крови по сосудистым пространствам в гемангиоме



КТ Гипоинтенсивный участок в правой доле печени.

Через 30 сек после введения контраста отмечается интенсивное усиление контраста на периферии. Через 1 мин контраст переместился к центру. Через 4 мин отмечается перемещение контраста к центру. В центре опухоли над

фиброзной тканью контраст не содержится. Периферический отдел длительно удерживает контраст и его плотность приближается к плотности, выявленной через 4 мин.

Фиброзная нодулярная гиперплазия(ФНГ) или нодулярная трансформация печени (НТП), или «регенераторная гиперплазия печени» обозначает далеко нередкое опухолеподобное заболевание. ФНГ это локализованные и хорошо очерченные узловые массы в пределах здоровой печени, которые хорошо отличаются от опухолей. Гистологически это типичные комплексы псевдосферических гепатоцитов и дуктальных, расходящихся радиально, фиброзных тяжей, создающих в центре фиброзные паутинки или септы. Фиброзные септы, отходящие о центра, состоят из васкулярных канальцев, желчевыводящих ходов и воспалительных клеток. Причина возникновения ФНГ не известна. Одни авторы считают, что это васкулярные аномалии (артерио-венозные мальформации). Другие ассоциируют их с печеночными кавернозными гемангиомами. Описано два типа ФНГ. Более частый **телеангиоэктатический тип**, который содержит расширенные сосуды и **солидный тип**, который характеризуется центральным фиброзом и кровесодержащим участком в центре повреждений.

При УЗИ ФНГ может выглядеть как образование неправильной формы с диффузной мелкоочаговой неоднородностью и отсутствием капсулы. Чаще выявляются гиперэхогенные узлы, однако эхогенность может быть любой.



УЗИ печени при ФНГ

Усиление сигнала и над повреждением. КТ выявляет гипотенсивное или изоинтенсивное гомогенное образование. При контрастировании образования происходит появление гиперинтенсивного сигнала.



КТ Контрастирование выявляет крупный очаг повреждения печени.

Аденома. Гепатоцеллюлярная аденома доброкачественное эпителиальное образование обычно появляется у пациентов, которые используют эстрогены или андрогены, у диабетиков, при нарушении карбонгидратного метаболизма. Аденома печени относится к доброкачественным опухолям, происходящих из неорганизованных гепатоцитов. Чаще эта патология выявляется у молодых женщин. Иногда она встречается и у мужчин, применяющих андрогены или стероидные препараты. Диагностика аденомы чрезвычайно важна из-за высокого риска развития кровотечения, разрыва, малигнизации и необходимости выполнения хирургического вмешательства. Аденоматозные клетки располагаются веером. Подобно ФНГ аденоматозные клетки имеют центральный тяж и радиально расположенные септы. Некроз и геморрагии могут быть причинами боли и кровотечений. Гепатоцеллюлярные аденомы следует считать как премалигнизирующим узлами, поэтому они требуют особого внимания, а возможно и хирургического вмешательства. Аденомы не имеют типичных признаков. Они показывают небольшое гомогенизированное усиление в артериальную фазу и плавный изоинтенсивный сигнал в последующую фазу после введения гадолиния. При УЗИ аденома печени может быть заподозрена

при выявлении округлого образования с четкими контурами, умеренно неоднородной внутренней структурой, внутриопухолевыми сосудами, септами, окруженное гипоэхогенным ободком. Эхогенность аденомы может быть практически любой, с некоторым преобладанием гиперэхогенных вариантов.



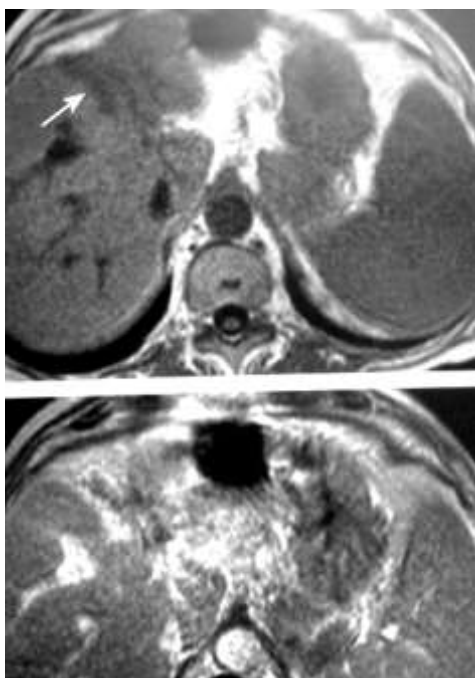
Аденома печени. УЗИ.

При КТ аденома может выглядеть незначительно гиподенсной или изоденсной, что затрудняет ее выявление и идентификацию. После контрастирования аденома неоднородна, с чередованием зон повышенной (за счет участков кровоизлияния), нормальной и пониженной плотности. Максимальное контрастирование наступает в артериальную фазу, в отличие от гемангиомы, контрастирующейся в венозную фазу.



КТ аденомы

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее часто встречающееся из числа первичных злокачественных новообразований печени. В 50% случаев она бывает одиночной, в 15-20% — множественной и в 30-35% — диффузной. Образование может быть как инкапсулированным, так и нет; размеры его колеблются от 6 до 20 см. Данные УЗИ достаточно специфичны — это гетерогенное, чаще гиперэхогенное образование с нечеткими контурами, иногда окруженное гипоэхогенным ободком. Этому сопутствуют измененная архитектоника сосудистого древа, сужение крупных сосудов, наличие тромбов в них. Проблемы диагностики возникают при визуализации небольших гипоэхогенных образований без выраженной структурной неоднородности. КТ печени выявляет денситометрическую неоднородность образования с нечеткими контурами, зоны некроза, кальциноз, асцит, опухолевые тромбы. Образование чаще выглядит изо- или гиподенсным с гиподенсным ободком. Изоденсное образование может быть выявлено только при введении контрастных препаратов.



КТ гепатоцеллюлярного рака.

А). До введения контраста,

В). После введения контраста.

Контрастирование наступает в артериальную фазу, представлено неравномерным распределением контраста, что помогает в дифференциации с гемангиомами, при которых отмечается равномерное распределение контраста в

большой мере по периферии. Введенные контрастные вещества задерживаются в ткани образования длительное время. При гемангиомах чаще всего отмечается изоинтенсивный сигнал.

Таким образом, на основании собственного большого материала по использованию УЗИ, КТ, мы пришли к выводу о возможности проведения дифференциации между вышеописанными патологиями печени. Из всех перечисленных методов наиболее целесообразным является использование КТ с введением контраста. **УЗИ** должно явиться **скрининговой** методикой.

2.9 Дисбиотические нарушения и возможность их коррекции у больных хроническим гепатитом С

Многочисленные исследования позволили установить, что при хронических вирусных гепатитах, в том числе при хроническом гепатите С (ХГС), происходит развитие дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника [156-160]. Доказано, что между микрофлорой кишечника и печенью существует определенная взаимосвязь, которая проявляется, прежде всего, ролью печени в процессах детоксикации множества веществ, поступающих из кишечника по системе портальной вены. В то же время исследования последних лет показали, что в процессах детоксикации различных соединений, поступающих извне в пищеварительный канал или там образуются, активное участие принимает кишечная микрофлора. Детоксикация при участии микроорганизмов происходит в результате микробной биотрансформации химических соединений в конечные нетоксичные продукты или менее токсичные соединения; часть поступающих веществ выводится с испражнениями. На кишечных микроорганизмах также происходят процессы сорбции различных соединений [161].

Печень и микрофлора кишечника принимают участие в процессах печеночно-кишечного кругооборота многих органических и неорганических соединений и осуществляют защиту организма от токсических соединений за счет окислительных процессов в печени, гидролитических, восстановительных ферментов микрофлоры кишечника [160].

Есть данные, что гепатотоксические химические соединения снижают или полностью теряют токсичность под влиянием ферментных систем кишечных микроорганизмов. Нарушение микроэкологии кишечника приводит к тому, что нагрузка на печень в отношении детоксикации токсинов значительно возрастает. Это определяет возникновение и прогрессирование как функциональных, так и структурных ее нарушений [162].

Известно, что нормальная микрофлора играет важную роль в жизнедеятельности организма человека. Особое значение отводится микрофлоре в процессах формирования иммунитета и неспецифических защитных реакций

организма, иммунорегуляции. Иммуномодулирующее влияние нормальной микрофлоры включает как иммуностимуляцию, так и иммуносупрессию, гармоничный баланс которых предупреждает возникновение многих заболеваний. Нарушение микрофлоры кишечника приводит к частичному или полному выпадению этих функций. Наиболее серьезными последствиями дисбактериоза являются снижение резистентности организма и развитие иммунодефицита [161, 163]. В то же время на качественный и количественный состав микрофлоры влияет наличие первичных и вторичных иммунодефицитов. В последнее время нарушение микрофлоры, состояние иммунного статуса и проявления болезни рассматривают как единое целое, а роль пускового механизма в каждом конкретном случае может принадлежать любому из этих компонентов триады [161-164].

В одном из проведенных исследований было установлено, что дисбактериоз кишечника, возникший на фоне хронических заболеваний органов пищеварения у детей, сопровождается снижением содержания комплемента, бактерицидной активности сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов. Эти изменения зависят от степени тяжести дисбиоза [165].

Данные микробиологических исследований больных гепатитами и циррозом печени показали резкое снижение колонизационной резистентности у этих пациентов и наличие связи между микрoэкологическими нарушениями и тяжестью цирроза печени. У больных циррозом печени часто наблюдается снижение общего количества анаэробных бактерий, повышение количества клостридий, клебсиел, протеев, псевдомонад и снижение содержания бифидобактерий в толстом кишечнике [156, 162].

При оценке состояния кишечной микрофлоры у 83 больных ХГС А.С. Созинов и др. (2002) выявили у них глубокие дисбиотические изменения: дефицит бифидобактерий, наличие гемолитических эшерихий и золотистого стафилококка, снижение содержания молочнокислых стрептококков и лактозонегативных эшерихий, повышение эпидермальных стафилококков.

Установлена связь между изменениями микрофлоры толстого кишечника у больных ХГС и клиническими особенностями болезни. Так, во время обострения заболевания, когда наблюдались те или иные симптомы, изменения со стороны биохимических показателей и функциональных проб печени чаще происходило значительное снижение по сравнению с нормой (на 2 порядка и более) содержания бифидобактерий (у 70 % пациентов) и лактозонегативных эшерихий (у 50 % пациентов) [158].

Е.Г. Ходосевич (1997) также обнаружил у всех больных ХГС снижение общего количества *E. coli* и анаэробной флоры: бифидо- и лактобактерий, появление гемолитических штаммов кишечной палочки и штаммов со сниженными ферментативными свойствами. У трети больных выявлено повышение роста грибковой флоры. Среди условно-патогенных энтеробактерий преобладали бактерии рода *Citrobacter* и *Enterobacter*. В процессе прогрессирования заболевания и его трансформации в цирроз печени отмечалось достоверное усиление изменений со стороны микрофлоры кишечника. Изменения микрофлоры толстого кишечника, обнаруженные у больных хроническими заболеваниями печени, по мнению Е.Г. Ходосевич, безусловно влияют на течение основного заболевания, что диктует необходимость проводить соответствующую корректирующую терапию [159].

Таким образом, курс лечения больных хроническими заболеваниями печени должен включать не только препараты, владеющие противовирусным действием, влияющие на метаболизм и стабилизирующие мембраны гепатоцитов, а и средства, нормализующие микрофлору кишечника [156, 157, 159].

Для лечения микрoэкологических нарушений пациенту показано назначение средств, которые улучшают процессы пищеварения, пищеварительные ферменты, восстанавливают дефицит нормальной микрофлоры, а также препаратов, повышающих иммунологическую резистентность организма [162].

С целью ликвидации дисбиотических нарушений у больных ХГС существует опыт применения коли-, бифидум- и лактобактерину, лактулозы. Однако изменения бактериальной флоры кишечника у больных хроническими заболеваниями печени являются настолько стойкими, что у большинства из них применения бактериальных препаратов в течение одного месяца не позволяет достичь стойкой нормализации микрофлоры [159].

Одним из генно-инженерных пробиотиков является субалин, основу которого составляет рекомбинантный штамм *Bacillus subtilis* 2335(105), содержащий плазмидну ДНК с геном, ответственным за синтез интерферона человека альфа-2. Кроме этого он способен индуцировать синтез гамма-интерферона в организме человека. Субалин не имеет аналогов в мире, выгодно отличается от других пробиотиков именно продукцией в организме интерферона альфа-2 человека [162, 166-169].

Рекомбинантный штамм *B. subtilis* 2335(105) продуцирует интерферон в количестве 10^4 – 10^5 МЕ на 1 мл культуральной жидкости. Наряду с новыми для штамма свойствами он сохранил высокую антибактериальную активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам и отсутствие антагонистического действия по отношению к представителям нормальной флоры. Применение субалина способствует восстановлению нарушений нормальной микрофлоры в кишечнике. Так, наблюдается повышение в испражнениях количества лактобактерий, общего количества *E. coli*, снижение количества энтерококков, *E. coli* со сниженной ферментативной активностью. В спектр антагонистического действия штамма *B. subtilis* 2335(105) входят *St. aureus*, *Pr. vulgaris*, *Candida* и другие представители патогенной и условно-патогенной микрофлоры [166-169].

Принимая во внимание все вышесказанное, а также наличие у большинства пациентов с ХГС как иммунных нарушений, так и микробиологического дисбаланса, находящихся в определенной взаимосвязи и усугубляющих друг друга, целесообразным является применения в комплексной терапии больных ХГС принципиально нового препарата – субалина, пробиотика по своей сути,

обладающего интерфероновыми, интерферогенными и иммуностимулирующими свойствами. На фоне лечения субалином у пациентов с ХГС просходит достоверное повышение в крови содержания альфа- и гамма-интерферона, основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+), Ig M, гемолитической активности комплемента, показателей функциональной активности системы макрофагальных фагоцитов, снижение циркулирующих иммунных комплексов [169].

Таким образом в лечении пациентов с ХГС кроме этиотропной, важное значение имеет патогенетическая терапия, в том числе коррекция дисбиотических нарушений, закономерно происходящих в кишечнике больного человека, в том числе путем назначения генно-инженерного пробиотика субалина.

SECTION 3. DENTISTRY**3.1 Результати аналізу латеральних ТРГ. Вплив типів росту на формування рецидиву**

В процесі цієї наукової роботи для поглибленого комплексного обстеження із застосуванням клінічних, антропометричних та рентгенологічних методів ортодонтичної діагностики нами було відібрано 158 осіб, які було поділено на три групи. Стоматологічне обстеження, ортодонтичне лікування в активній фазі та пост-ортодонтичне спостереження проводилось у двох групах пацієнтів: I (n=69) групу склали особи з патологією скелетного класу 2 аномалій прикусу, вертикальний тип росту; II (n=53) групу склали особи з патологією скелетного класу 2 аномалій прикусу, горизонтальний тип росту; III (n=36) контрольну групу пацієнтів склали особи з відсутністю ортодонтичної патології, з нейтральним типом росту. Основною метою проведення цефалометричного аналізу було проведення аналізу будови краніального скелета та оцінка вертикальних та сагітальних параметрів у діагностиці скелетних та зубоальвеолярних аномалій та прогнозування стабільності результатів лікування. Аналіз латеральних ТРГ є основним у розумінні ростових тенденцій, які призводять до формування різних клінічних варіантів вираженості патології оклюзії. Цефалометричні дослідження в нашій роботі проводились за багатьма авторами для уточнення специфічних параметрів і ростових маркерів для більш повного висвітлення проблеми діагностики різних типів росту. Були отримані підтвердження їх очікуваного впливу на формування ортодонтичної патології та тенденції рецидиву. Під час цефалометричного дослідження в групах спостереження та контрольній групі нами були виявлені певні закономірності, які підтверджували розподіл пацієнтів у визначених групах.

Аналіз телерентгенограм голови в бічній проекції проводився за методикою Steiner [170-172], Bjork, Downs, Tweed, Kim, яка передбачала оцінку лицевого скелета, зубів і м'яких тканин обличчя.

1. Методика Steiner: визначення кутів SNA, SNB, ANB, кута основ NSL/Go-Gn та кутів нахилу верхніх і нижніх різців.

Кут SNA (середні показники норми – 82°) вказує на основне положення верхньої щелепи відносно передньої основи черепа. Серед пацієнтів I та II групи 20 осіб (15%) мали динаміку збільшення цього кута, що свідчило про прогнатичне положення верхньої щелепи до бази черепа. ($84,5 \pm 2,0^\circ$ – перша група, $83,8 \pm 2,0^\circ$ – друга група) проти показників контрольної групи, ($82 \pm 2,0^\circ$) пацієнтів мали значення норми при проведенні вимірів, або незначні відхилення – нормальне положення В/Щ відносно передньої основи черепа.

Кут SNB (середні показники норми – $78 \pm 2^\circ$) визначає положення нижньої щелепи відносно передньої основи черепа. Показники кута SNB I групи та II групи засвідчили у 85% пацієнтів ретроположення базису Н/Щ ($77,5 \pm 2,0^\circ$, $77,8 \pm 2,0^\circ$ відповідно) проти показників контрольної групи $79,8 \pm 2,1^\circ$.

Кут ANB (різниця між кутами SNA і SNB, середні показники норми – 2°) визначає невідповідність розмірів апікальних базисів верхньої і нижньої щелеп. Серед пацієнтів обох груп спостереження ми виявили збільшення значень цього кута, що засвідчує про наявність значної скелетної невідповідності у формуванні патології класу 2 ($8^\circ \pm 2,0^\circ$, $6,5^\circ \pm 2,0^\circ$) проти показників контрольної групи $3^\circ \pm 2,1^\circ$. (рис.1.)

Вимірювання вертикального параметра кута основ NSL/Go-Gn ($32 \pm 2,0^\circ$) – збільшення кута свідчить про ретронаклон Н/Щ та наявність вертикального компонента росту, зменшення нахилу, навпаки, демонструє тенденцію до нейтрального та горизонтального типів росту щелеп. Вимірювання, проведені серед пацієнтів першої групи, дорівнюють $36,5 \pm 2,0^\circ$, значення кута серед пацієнтів другої групи становлять $28,8 \pm 2,0^\circ$ проти показників контрольної групи $31,8 \pm 2,1^\circ$, що засвідчує відповідність цефалометричних показників дійсним скелетним тенденціям. Суттєве збільшення розміру кута основ у пацієнтів з вертикальним типом росту вкладається в загальну парадигму формування

функціональних та морфологічних порушень у пацієнтів з вертикальними аномаліями.

Міжрізцевий кут (II) – кут між лініями, що проходять через центральні осі верхніх і нижніх центральних різців, у нормі складає 130° – 135° . Зменшення розмірів кута відбувається при протрузії, а збільшення – при ретрузії передніх зубів. Загальні показники в групах $135,5 \pm 2,1^{\circ}$ – пацієнти першої групи; $124,7 \pm 2,2^{\circ}$ – пацієнти другої групи. Вимірювання серед пацієнтів контрольної групи становлять 132 – $133 \pm 2,1^{\circ}$.

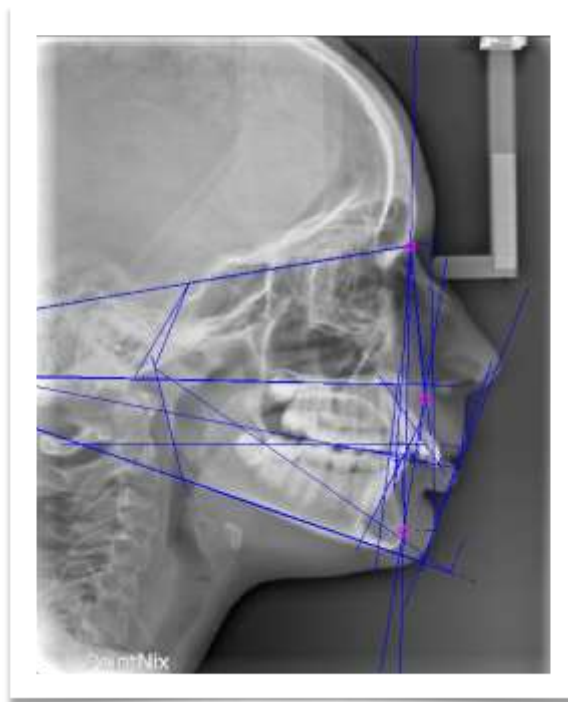


Рис. 1. Аналіз бокової ТРГ за Steiner

Upper inc to NA (середні значення норми – 22°) – кут нахилу найбільш висунутого допереду верхнього різця відносно лінії NA. При його зменшенні відбувається ретрузія, а при збільшенні – протрузія верхніх різців. Показники в I групі спостереження були не суттєво змінені в сторону зменшення кута нахилу різців $20,7 \pm 2,1^{\circ}$ показники куту I/NA в другій групі спостереження були змінені в сторону підвищення значень $24,1 \pm 2,1^{\circ}$. Вимірювання, проведені в контрольній групі, засвідчили коливання параметрів у межах $25 \pm 2,1^{\circ}$, що в цілому може

свідчити про нормальне або ретрузивне положення фронтальних зубів В/Щ у пацієнтів з тенденцією до вертикального росту, і, навпаки, відслідковується закономірність про більше протрузивне положення зубів фронтальної групи В/Щ у пацієнтів з горизонтальними ростовими тенденціями.

Lower inc NB (середні значення норми – 25°) – кут нахилу найбільш висунутого допереду нижнього різця стосовно лінії NB. При його зменшенні відбувається ретрузія, а збільшенні – протрузія нижніх різців. При вимірюванні цього кута були отримані результати з зменшеними значеннями цього кута в пацієнтів як серед пацієнтів I, так і II груп ($22,1^\circ$ – $23,8^\circ$) по відношенню до показників, отриманих серед пацієнтів контрольної групи.

2. При проведенні вимірів за аналізом Bjork (рис. 2.) додатково були проведені дослідження таких параметрів:

Опис	Розмір	Уу	Ув	дс	дс1	дс2
Параметри в сагітальній площині						
Сабітальна співвідносна висота (S)	mm	1.2	1.3	0.2	2.0	
Сабітальна співвідносна висота (AM)	mm	6.4	6.5	1.6	3.9	
Протрузія верхньої щелепи (PM)	mm	94.9	92.5	-2.9	3.5	
Протрузія нижньої щелепи (PM)	mm	91.7	79.5	-12.7	6.0	*
Протрузія нижньої щелепи (AM)	mm	92.2	75.9	-16.3	5.9	
Положення окципітальної площини до лінійно-щелепної лінії	mm	1.3	1.3	0.4	1.3	
Положення окципітальної площини до лінійно-щелепної лінії	mm	94.3	75.9	-18.4	9.9	
Положення окципітальної площини до лінійно-щелепної лінії	mm	1.3	1.3	0.4	1.3	
Нахил до горизонтальної площини верхньої щелепи	mm	118.6	122.5	3.9	6.0	
Нахил до горизонтальної площини нижньої щелепи	mm	94.4	94.2	-0.2	7.0	
Показники WITS						
Показник WITS	WITS	1.6	-	-	0.0	
Параметри площини черепної осі						
Осінь черепної осі	mm	118.9	124.3	5.4	6.0	*
Осінь черепної осі	mm	122.2	121.5	-0.7	6.0	**
Параметри в вертикальній площині						
Вертикальна співвідносна висота	mm	28.0	28.9	0.9	6.0	
Нахил верхньої щелепи	mm	1.7	1.6	-0.1	3.0	**
Нахил нижньої щелепи	mm	28.8	28.8	0.0	9.0	
Земля верхньої щелепи	mm	18.7	18.5	-0.2	6.0	
Земля нижньої щелепи	mm	25.7	25.5	-0.2	6.0	
Морфологія окципітальної площини						
Окципітально-базальна	mm	17.9	18.9	1.0	7.0	
Окципітально-базальна	mm	121.0	122.0	1.0	9.0	*
Параметри співвідношення контурних різців						
Горизонтальна різниця	mm	1.0	1.0	0.0	0.0	-
Вертикальна різниця	mm	-0.8	1.0	1.8	0.0	-
Вісочна різниця	mm	124.0	122.0	-2.0	0.0	-
Положення верхньої щелепи до лінійно-щелепної лінії	mm	1.0	1.0	0.0	7.0	

Рис. 2. Аналіз бокової ТРГ за Bjork

N-S-Ba (131°) — кут нахилу основи черепа: при збільшенні значень кута — ретрогнатичний тип профілю, при зменшенні значень кута — прогнатичний тип профілю.

Серед пацієнтів I групи перевагу отримав результат-збільшення значень кута $133,7^{\circ} \pm 2,1^{\circ}$, що засвідчив збільшення даного параметру та підтвердив версію про ретропозицію назомаксиллярного комплексу по відношенню до передньої основи черепа. На відміну від попередніх вимірювань, у пацієнтів II групи ми спостерігали незначні коливання в межах норми та дещо зменшення параметрів кута $129,8^{\circ} \pm 2,1^{\circ}$, що засвідчило переважання нормогнатичного типу профіля з тенденцією до ретрогнатичного типу.

NL/ML (25°) – кут основ (базальний кут) за Schwarz: збільшення кута – ретронахил нижньої щелепи, вертикальний напрямок росту; зменшення кута – антенахил, горизонтальний напрямок росту. Вимірювання ($28,5 \pm 2,0^{\circ}$, $20,7 \pm 2,0^{\circ}$) у I та у II групах проти показників контрольної групи $25,0 \pm 2,1^{\circ}$, що засвідчує відповідність цефалометричних показників до дійсних скелетних тенденцій. Суттєве збільшення розміру кута основ у пацієнтів з вертикальним типом росту вкладається в загальну парадигму формування функціональних та морфологічних порушень у пацієнтів з вертикальними аномаліями та підтвердило існування різних типів ротацій Н/Щ у I та в II групах спостереження відповідно.

NL/NSL ($8,5^{\circ}$) – кут інклинації верхньої щелепи: збільшення кута – постеріальна ротація верхньої щелепи відносно до площини передньої бази черепа; зменшення кута – антеріальна ротація верхньої щелепи. У пацієнтів I контрольної групи при проведенні вимірювань було з'ясовано переважання антеріальної ротації В/Щ ($6,7^{\circ} - 8,0^{\circ}$), серед пацієнтів II групи перевага постеріальної ротації В/Щ за рахунок збільшення значень кута ($9,0^{\circ} - 9,8^{\circ}$).

ML/NSL (33°) – кут інклинації нижньої щелепи: збільшення кута – постеріальна ротація нижньої щелепи, тенденція до вертикального типу росту; зменшення кута – антеріальна ротація, тенденція до горизонтального типу росту нижньої щелепи. Вимірюваннями підтверджено, що в пацієнтів I групи спостерігається збільшення значень кута $35,7 \pm 2,2^{\circ}$ – постеріальна ротація Н/Щ

(вертикальний тип росту); у пацієнтів II зменшення значень $27,5 \pm 2,0^\circ$ – антеріальна ротація Н/Щ (горизонтальний тип росту).

Ar-Go-Me (128°) — кут нижньої щелепи: збільшення значень кута – вертикальний напрямок росту нижньої щелепи; зменшення – горизонтальний напрямок росту. Вимірювання цього кута підтвердили серед пацієнтів I групи спостереження збільшення значень параметра $130,5 \pm 2,0^\circ$, що наочно доводить вертикальну тенденцію росту. Навпаки, показники серед пацієнтів II групи спостереження $126,5 \pm 1,0^\circ$ засвідчують горизонтальну тенденцію росту та антеріальний тип ротації Н/Щ.

S-N-Gn (Y-axis) (59° – 66°) – кут осі Y: збільшення кута – вертикальний напрямок росту, доліхоцефальний тип обличчя; зменшення значень кута – горизонтальний тип росту, брахіцефальний тип обличчя. Вимірювання, проведені в групах спостереження, доводять, що пацієнти I групи мають показники $67 \pm 2,0^\circ$, що відповідає вертикальному типові росту та доліхоцефальному типові обличчя; серед пацієнтів II групи спостерігається зниження значень кута $55 \pm 2,0^\circ$, що відповідає горизонтальному типові росту та брахіцефалії.

3. Додаткові параметри з аналізу Kim:

ODI (Overbite Depth Indicator) (AB to MP+FH to PP) ($74,5^\circ$) – це сумарне значення кількох важливих параметрів: кут між A-B line та нижнім краєм мандибулярної площини, з одного боку, та з додаванням (відніманням) значень кута між F-H line та площиною PP. Кут площини PP: якщо позиція площини PP є візуально вищою за позицію F-H, то кут має негативне значення і, як наслідок, діагностуємо тенденцію до відкриття прикусу; якщо напрямок площини PP до F-H є донизу, то проблема прикусу пов'язана з поглибленням прикусу, і кут має позитивне значення. Якщо значення ODI менше, ніж 65° – діагностуємо тенденцію до відкриття прикусу; якщо значення ODI більше, ніж $77,7^\circ$ – наявна тенденція до поглиблення прикусу. Проведені виміри цих параметрів

переконливо довели, що у випадках цефалометричної діагностики серед пацієнтів першої групи цей показник коливається в межах між $65,5 \pm 2,0^\circ$, що являє собою сталу тенденцію до відкриття прикусу і гіпердивергентного типу росту. Серед проведених вимірювань у пацієнтів другої групи спостереження цей показник знаходився в межах $74,5 \pm 2,5^\circ$, що в цілому підтверджувало загальну тенденцію до горизонтального росту і поглиблення прикусу. Для нашої роботи дуже важливим є той факт, що якщо пацієнт має низькі значення ODI (менші, ніж $65,8^\circ$), то це є проявом найбільшої тенденції до формування скупченості нижньої щелепи з верти-кальною тенденцією росту з наступним рецидивом скупченості зубів.

APDI (Anterio-posterior Dysplasia Indicator) (Facial Angle N-Pg-FH+- AB plane angle AB to N-Pg+-PP anle).

Характеристики кута такі:

- позиція нижньої щелепи описується кутом N-Pg-FH (Facial Angle);

- кут площини АВ до N-Pg зі знаком +, якщо точка А має постеріальну локалізацію та, відповідно, зі знаком «-», якщо точка А має антеріальну локалізацію по відношенню до точки В;

- кут площини РР до FH зі знаком «+», якщо напрямок вниз, кут площини РР до FH зі знаком «-» ,якщо напрямок площини піднебіння вверх.

Середні значення кута $81,47^\circ$ – характеризує скелетний клас 1; більші за 85° – тенденція до скелетного класу 3; менші за 77° – тенденція до скелетного класу

2.3 прогностичної точки зору для формування стабільного ефекту після завершення ортодонтичного лікування є важливим той факт, що якщо після лікування пацієнтів з класом 2 і початковим APDI 70° після завершення активної фази лікування показник змінюється до 80° – це і є прогностичним показником стабільності лікування, у протилежному випадку, при невідповідності параметра

APDI близько 80° залишається стабільною загрозлива тенденція рецидиву патології класу 2 та, відповідно, скупченості зубів. Сума ODI+APDI визначається як комбінований фактор (CF). Класифікація патологій зубощелепової системи також буде відбуватись у залежності від показників і комбінованого фактору в тому числі. Середні клінічні значення діагностики скелетного класу 1 такі: $74,5^\circ/81,4^\circ/155,9^\circ$ (ODI+APDI+CF). Якщо значення CF більше за 155° , це виглядає як високий комбінований фактор і може свідчити про низький кут та горизонтальний напрямок типу росту; та, навпаки, якщо значення CF менше за 150° , то фіксується наявність низького комбінованого фактора та свідчить про високий кут та вертикальний тип росту. Усі ротаційні зміни відбуваються в певний період життя та мають прямий зв'язок з продовженням скелетного росту пацієнтів відповідно до значень антеріального та постеріального компонентів росту обличчя. У випадку, якщо переднє та заднє обличчя обумовлюють синхронні ростові тенденції, то ротаційний компонент відсутній. У той же час, коли існують передумови до невідповідності між вертикальним ростом у *processus condylaris* та *ramus mandible* до структури альвеолярного паростка нижньої щелепи, тоді можемо спостерігати наявність ротаційного компонента. Загалом усі ротаційні тенденції мають безумовний вплив на напрямок прорізування зубів. Збільшення заднього лицевого росту має типове відображення у випадках передньої мандибулярної ротації, призводячи до гіподивергентного (короткого) лицевого типу з домінуванням більш вираженого прорізування молярів, ніж різців. Та, навпаки, недостатній постеріальний лицевий ріст демонструється у випадках постеріальної мандибулярної ротації, призводячи до гіпердивергентного лицевого типу з більш вираженим прорізуванням різців, ніж зубів латеральної ділянки нижньої щелепи.

Певні особливості будови альвеолярного паростка у пацієнтів з вертикальним ростом, такі як збільшення висоти альвеоли зі зменшенням ширини паростка, сприяють клінічним проявам екструзії зубів антеріальної ділянки нижньої щелепи як компенсації оклюзійних змін та мають характерні

відмінності в будові, що проявляється збільшенням альвеолярної висоти та зниженням ширини альвеоли та щільності кісткової тканини, що безумовно буде мати вплив на тривалість майбутньої ретенційної фази ортодонтичного лікування.

3.2 Деякі біомеханічні аспекти вторинних зубощелепних деформацій

Одним із симптомів часткової втрати зубів є деформація зубних рядів, яка часто супроводжується складним порушенням оклюзії. В клінічній практиці часто доводиться мати справу з таким явищем, як зміна положення одного або декількох зубів внаслідок будь-яких порушень цілісності зубного ряду [173]. Поряд з цим подібні переміщення зубів створюють серйозні труднощі для відновлення жувальної функції при протезуванні.

Незважаючи на те, що розглянутий процес очевидно пов'язаний з біомеханікою зубощелепного апарату, багато дослідників [174] намагаються пояснити його за допомогою термінів сил і моментів [175].

До цього часу немає чітких біомеханічних обґрунтувань виникнення вторинних деформацій. В той час, як встановивши чітку функціональну залежність між даними факторами, із достатнім ступенем достовірності можливо прогнозувати терміни виникнення вторинної деформації, швидкість її формування, а також можливі ускладнення.

По мірі розширення медичних досліджень даного симптому, виникло саме поняття «вторинної деформації», яке універсально відображає дане явище. З точки зору механіки, поняття «деформації» несе зовсім інший зміст. При згадуванні вторинної деформації зубних рядів або просто деформації зуба, слідуючи технічному словнику, під деформацією треба розуміти формозмінення самого зуба, яке в даному випадку викликане порушенням цілісності зубного ряду. При цьому виникає очевидна абсурдність, оскільки клінічні спостереження ясно свідчать про те, що сам зуб безпосередньо через даний симптом не зазнає помітних змін щодо форми [176]. Виняток становлять побічні процеси (наприклад, стирання), що запускаються в результаті зміщення зубів.

Однак, у випадку опису даного явища з точки зору механіки, доцільніше використовувати поняття «переміщення», «зміщення» або «рух» зубів. Причому, перший термін - «переміщення», точніше відображає кінематику процесу, оскільки на даному етапі мова йде лише

про геометричний опис і не враховуються час і причини руху зубів по відношенню до зубного ряду [177].

Горизонтальна деформація починається та розвивається і за відсутності початкового і подальшого контакту між двома збереженими сусідніми зубами. На думку авторів, саме розгляд зуба в сукупності з оточуючими тканинами і м'язами необхідний для відповіді на зауваження та об'єктивного опису і прогнозування вторинної деформації.

Всі ці зусилля разом утворюють врівноважену (в середньому за часом) систему сил [178]. Геометрія, механічні властивості та інші параметри зубощелепного апарату відповідають гомеостатичному стану. Він має здатність зберігатися досить тривалий час, якщо не виникає будь-яких непереборних регуляційних механізмів відхилень.

Видалення будь-якого зуба (порушення цілісності зубного ряду) призводить до того, що всяке із зусиль, перелічених вище, або змінюється, або зникає зовсім. Тому, коли порушується гомеостатичний стан, в елементах зубощелепного апарату виникають нові напруження, що відрізняються від тих, які виникають при рівновазі в нормі. Зміна напружень (разом з механічними деформаціями) запускає механізми перебудови і адаптаційного зростання, які, у свою чергу, змінюють форму і стан лунки та самого зуба. Слідуючи відомому в механіці суцільних середовищ принципу *Сен-Венана*, можна стверджувати, що такі зміни будуть більш яскраво виражені в найближчих ділянках порушення зубного ряду, що виникло. По мірі віддалення від місця порушення гомеостатичного стану ефект повинен знижуватися, ставати менш помітним. Клінічний досвід показує, що на відстані двох-трьох зубів від вакансії, що виникла, вираженість ефекту вторинної деформації значно знижується.

Істотно відмінною особливістю механізму, запропонованого авторами, є дослідження всього комплексу механічних напружень і деформацій, що виникають в твердих тканинах, які оточують зуб. Автори вважають, що справжньою причиною вторинної механічної

деформації треба вважати не стільки сили, що діють на зуб, скільки напруження, що виникають навколо нього в ділянці альвеолярного відростка.

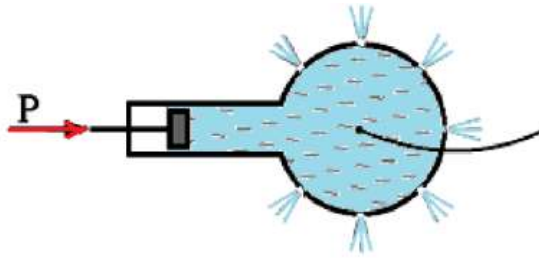
При стисканні щелеп виникають імпульси, які надходять до альвеолярного відростка через зуби, що знаходяться поруч із суміжним зубом, який втратив антагоніста. Сили, що виникають під час змикання зубів, викликають стиснення системи кісткових балок та відповідне переміщення міжтканинної рідини у ділянку альвеолярного відростка із зубом, який втратив антагоніста. Ці внутрішні напруження і змушують зуб зміщуватись вертикально [179].

Згідно з гіпотезою стійкості зуба, яка базується на законах біомеханіки із урахуванням морфології жувальної поверхні зуба та оклюзійних співвідношень, жувальні навантаження, які передаються через зуби на кістку, є механічним подразником, у відповідь на який виникає біологічна реакція [175].

Стійкість зуба пов'язана із можливостями реакції пародонту, які залежать від загального стану здоров'я людини, його компенсаторно-адаптаційних можливостей та механізмів. Між функціональною силою та реакцією зуба і пародонта існує рівновага, при порушенні якої виникає атрофія щелепної кістки та розхитування зуба. При дефектах зубних рядів утруднюється та скорочується механічна обробка їжі, отже, порушується біологічна рівновага, тобто гомеостаз. У відповідь на порушення гомеостазу організм відповідає біологічними реакціями, замість втраченої біологічної рівноваги виникає біомеханічна стабілізація [180].

На підставі цих результатів при моделюванні механічних напружень і деформацій у кістковій тканині альвеолярного відростка враховували, що здоровий пародонт подібно вільній рідині вирівнює навантаження, яке отримує від зубів, однорідно розподіляючи його по

поверхні лунки [181]. Схематично це можна проілюструвати за допомогою механізму, показаного на мал. 1.

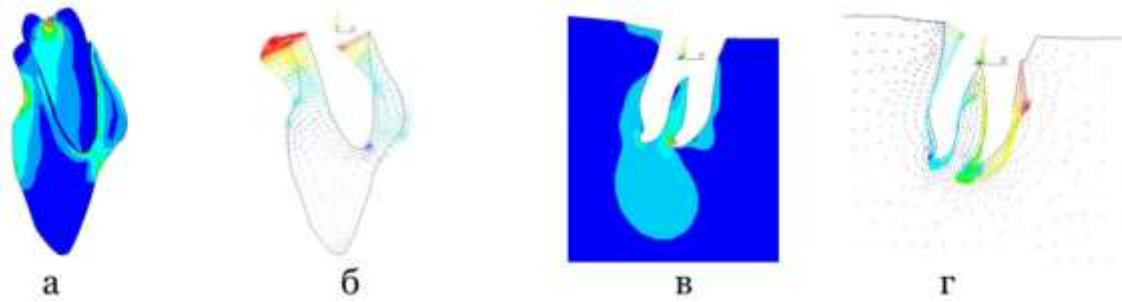


Малюнок 1. Ілюстрація до рівномірного розподілу тиску у пародонтальній рідині, яка вільно переміщається (закон Паскаля).

При будь-якому захворюванні пародонта він вже не в змозі вирівнювати навантаження на лунку. Тоді при захворюванні пародонта, з точки зору механіки, можливе виникнення вторинних деформацій і без порушення цілісності зубного ряду в ділянці зуба, що переміщується. Причиною цього стане порушення гомеостатичного напруженого стану в силу зміни зусиль з боку пародонта. Ігнорування пародонта і його функції призведе до виникнення пікових напружень в твердих тканинах, які оточують зуб, що було добре продемонстровано розрахунками та експериментом в роботі [182].

Більш складна патологія при горизонтальних зміщеннях потребує враховувати ступінь нахилу зуба по відношенню до альвеолярного відростка. Перш, ніж розглядати біомеханіку горизонтальних зміщень зубів, треба зупинитися на термінології, яка буде зустрічатися. А саме: *інклинація* та *ангуляція*.

Отже, на боці нахилу зуба в пародонті виникають напруження стискання, а на стороні діючої сили – напруження розтягнення. Якщо виникаючі силові напруження, перевищують механічний опір тканин альвеолярної кістки, настає її пошкодження і зуб стає рухомим. При зміні кута інклинації зуба до 15 градусів збільшується напруження в твердих тканинах зуба і пародонті в ділянці нахилу, в кістковій тканині напруження зростає з обох сторін (мал. 2 - а, б).

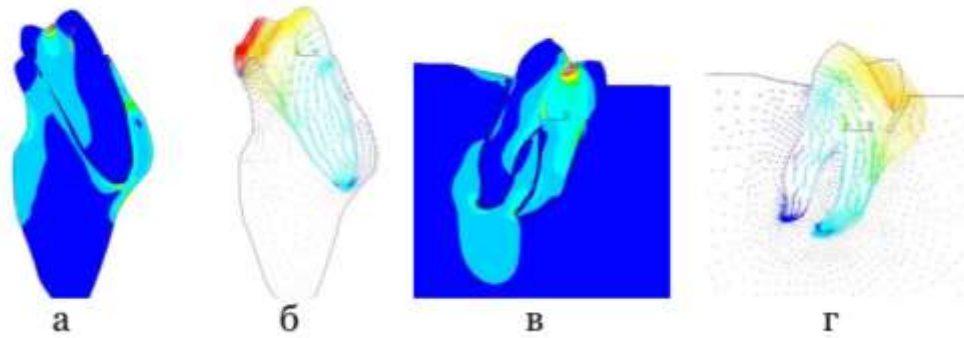


Малюнок 2. Деформований і напружений стан при нахилі зуба до 15°:
а, в – моделі; б, г - пародонта та кісткової тканини [183].

При відхиленні кута ангуляції зубів до 15 градусів (рис. 2 – в,г) максимальне напруження після навантаження у апікальній частині кореня зуба розподілялося на кісткову тканину нижче міжзубної перегородки верхівок коренів зуба більше ніж у 2 рази у порівнянні з нормою, напруження виникало як із медіального, так і з дистального боку кореня.

Максимальне напруження в пародонті при медіальному нахилі зуба виникало на медіальній поверхні медіального кореня та біля його верхівки. Як правило, при цьому хворі скарг не висувають, але на ортопантомограмах в ділянці цих сегментів відмічають зміни в тканинах пародонта зубів, що обмежують дефект (атрофія кісткової тканини, патологічні зубоясенні кишені), що підтверджують клінічні дослідження [184].

При зміні кута інклинації зуба до 25 градусів відзначається збільшення напруження в твердих тканинах зуба і в пародонті з того боку, куди стався нахил, напруження кісткової тканини зросли з обох сторін, однак звертає на себе увагу відсутність його в кістковій тканині щелепи від верхівки зуба до його шийкової третини з того боку, куди стався нахил (мал. 3 - а, б).

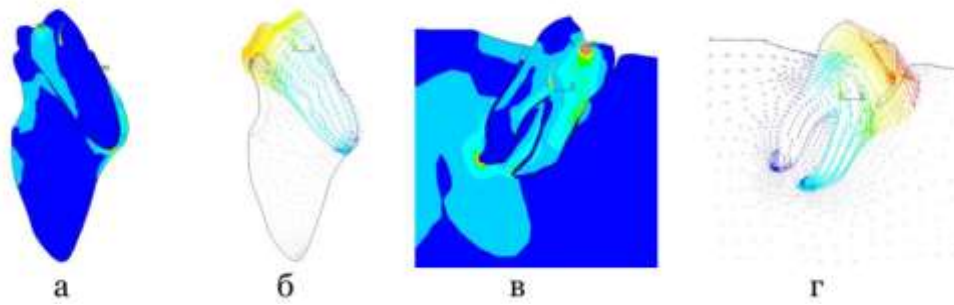


Малюнок 3. Деформований і напружений стан при нахилі зуба до 25°:
а, в – моделі; б, г - пародонта та кісткової тканини [183].

При медіальному нахилі зуба і відхиленні кута ангуляції зубів до 25 градусів (мал. 3 - в, г) максимальне напруження після навантаження утворювалося в медіальному корені, розповсюджуючись на кісткову тканину нижче верхівки дистального кореня і практично відсутнє в апікальній частині та з дистальної поверхні дистального кореня. Максимальне напруження в пародонті при медіальному нахилі зуба виникало на поверхні медіального кореня, в його пришийковій частині та в ділянці верхівки.

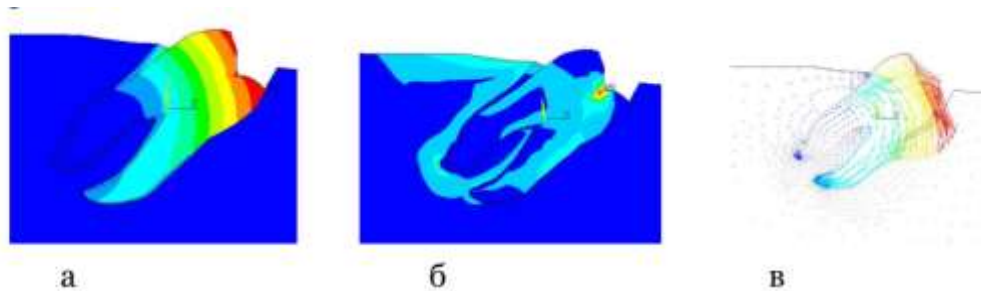
На ортопантомограмах резорбція кісткової тканини була особливо виражена поблизу шийки зуба з боку дефекту зубного ряду, що узгоджується з даними аналізу напружено-деформованого стану. При зміні кута інклинації зуба до 35 градусів спостерігалася зворотна картина: зниження напруження в твердих тканинах зуба і в пародонті з того боку (див. мал. 4 - а, б), куди стався нахил, відсутність напруження кісткової тканини щелепи від верхівки зуба до його пришийкової третини і збільшення його в апікальній частини кореня зуба.

На ортопантомограмах найбільш виражена резорбція кісткової тканини спостерігалася біля шийки зуба з боку дефекту зубного ряду. Найбільш виражені зміни відбувалися при нахилі зуба більше 40 градусів. Максимальне напруження при мезіальному нахилі зуба виникало в тканинах коронки зуба і мезіальному корені.



Малюнок 4. Деформований і напружений стан при нахилі зуба до 35°:
а, в – моделі; б, г - пародонта та кісткової тканини [183].

Практично було відсутнє напруження в дистальному корені зуба від верхівки до біфуркації (мал. 5).



Малюнок 5. Напружено-деформований стан при нахилі зуба до 40°:
а - в твердих тканинах; б - в кістковій тканині; в - в пародонті [183].

Таким чином, комп'ютерне моделювання показало нерівномірний розподіл навантажень як при вертикальних, так і горизонтальних деформаціях в пародонті, кістковій тканині і альвеолярній кістці, що, ймовірно, стало в клініці причиною патологічної резорбції кісткової тканини та твердих тканин зуба при зубоальвеолярному подовженні, а також при зміні кутів ангуляції та інклинації.

Деформація зубного ряду і зміна нахилу зубів у пацієнтів з включеними дефектами зубних рядів, викликали зміни в тканинах пародонта та кісткової тканини, вираженість яких визначалася ступенем деформації, часом після видалення зубів, величиною нахилу зуба. Треба зазначити також, що наведені вище висновки, аналіз та

пропозиції будуть справедливими лише для випадку врахування статичних навантажень на зуб, або на усю зубну дугу в цілому. Проте, дія динамічних навантажень не завжди може бути описана аналітично в силу цілої низки чинників, не всі із яких досконало вивчено.

Таким чином, розрахунки напруження та деформацій в кістковій тканині навколо зуба, що втратив антагоніста або поруч розташованого, показали, що причиною вторинного деформування є порушення гомеостатичного розподілу та рівня напружень в альвеолярному відростку [185].

Але при цьому зберігаються жувальні та м'язові зусилля. Враховуючи залежність між цими вихідними даними та на їх основі прогнозування можливої майбутньої клінічної картини патології, яка може бути представлена як у вигляді інструкцій, так і в формі комп'ютерної програми, лікар має можливість більш диференційовано підходити до вибору знімної або незнімної ортопедичної конструкції, а також аргументовано доводити свій вибір.

SECTION 4. DISEASES

4.1 Etiological structure of mycobacterial infections of animals in the Dnipropetrovsk region

The problem of animal tuberculosis has existed for various reasons for hundreds of years. Purposeful study of the biological properties of the infectious agent and the development on this basis of means of prevention and control has positively influenced the tension of the epizootic situation in a number of countries and continents. However, as evidenced by literary reports, animal disease occurs with varying frequency even in tuberculosis-free countries. The reason for this may be the significant variability of the causative agent of tuberculosis, in particular the biological cycle of development of the pathogen, which was reported by Weisfeiler Yu.K. (1975), Zhurila O.A. et al. (2001), Tkachenko O.A. et al. (2010) [186, 187].

Robert Koch discovered the causative agent of tuberculosis in 1882. According to its biological properties, the causative agent is attributed to the genus *Mycobacterium*. The species *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis* are of practical importance. The *M. bovis* is the causative agent of the disease for both humans and some species of mammals. At the same time, according to the modern classification, mycobacteria are distributed: Group I – *M. tuberculosis complex*; Group II – *M. leprae*; Group III – all other types of mycobacteria (atypical). The first group, based on the identity of DNA sequences, includes: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canettii*, *M. pinnipedii*. This grouping is due to the extremely high (99.9%) similarity of chromosomal DNA and sequence identity of 16S ribosomal DNA. This gives grounds to individual authors to classify mycobacteria not as species, but as subspecies. The same goes for BCG.

The diagnosis of tuberculosis is complicated by atypical mycobacteria, which by their biological nature have similarities (even at the antigenic level) with mycobacteria of tuberculosis.

According to the current decree (2009), the main methods for diagnosing tuberculosis in animals are: allergic studies, clinical examination, pathological and anatomical and bacteriological research [188]. Each of these methods has both advantages and disadvantages.

One of the most widespread and effective methods of allergic diagnosis of tuberculosis in animals is the intradermal tuberculin test. This method allows specialists of veterinary medicine to timely establish a diagnosis and carry out a set of measures aimed at combating and recovering from tuberculosis in livestock. However, recently in the literature there have been reports on the detection of paraallergic reactions in animals to the introduction of PPD-tuberculin for mammals, caused by atypical mycobacteria [189–191]. In addition, studies by many scientists indicate that the intradermal test with the introduction of PPD-tuberculin detects not all animals with tuberculosis [192–194].

The pathological and anatomical method is widely used in post-mortem research to study the epizootic situation of the tuberculosis economy and monitor the effectiveness of health-improving measures in disadvantaged areas [195, 196].

However, the changed forms of mycobacteria (dissociative and L-forms) may not cause pathological changes typical for tuberculosis, however, productive paraspecific and very rarely necrotic changes are found in different organs, characterized by inflammatory foci with the presence of giant Pirogov-Langhans cells, typical of infectious granulomas [197, 198].

Bacteriological diagnostics involves bacterioscopic and cultural studies [187, 188]. The essence of the bacterioscopic diagnostic method is to identify mycobacteria by light, phase contrast and luminescence microscopy of smears made from the biomaterial of the animals under study. It is also used to study the morphology and tinctorial properties of the resulting crops. The purpose of the cultural research method is to isolate the culture of mycobacteria on a nutrient medium and study its properties. The initial stage of the culture method is the pre-sowing treatment of the test material. For this, both traditional methods of processing biological material (Gona-

Levenshtein-Sumioshi, A.P. Alikaeva, flotation, enzymatic enrichment) and new proposed methods are used [199].

To obtain a culture of mycobacteria, special nutrient media are used: Levenshtein-Jensen, Gelberg, Petraniani, State Enterprise Veterinary Medicine, Novaya Mordovsky, Finn-2, Shkolnikova, Soton, Dorozhkov, and the like. Recently, automated systems for recording the growth of mycobacteria have been widely used in humane medicine: BACTEC, BACTEC 460 TB, BACTEC MGIT 960, BacT / Alert, MB / BacT, MB / BacT ALERT 3D, etc., are more effective than traditional egg nutrients [200–206].

The biological research method is used to isolate and identify mycobacteria from biological material. For this purpose, laboratory animals are used: guinea pigs, rabbits and chickens.

Among the additional research methods for tuberculosis are used: thin-layer and gas-liquid chromatography, polymerase chain reaction, clinical, epizootological, serological, histological methods, etc. [187].

Thanks to the large-scale planned anti-tuberculosis measures, the territory of the Dnipropetrovsk region is considered safe for tuberculosis in cattle. However, cultures of mycobacteria are isolated from biological material from rare animals. Therefore, the determination of the etiological structure of mycobacterial infections in animals remains relevant.

Material and methods. The experiments were performed in the Laboratory of Epizootology Department of the Dnipro State Agrarian and Economic University. The study was approved by the Animal Researches Committee of Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine.

In the beginning, we studied the biological properties of mycobacteria isolated from cattle from farms in the Dnipropetrovsk region, prosperous for tuberculosis (cultures №1–8), unfavorable farms (cultures №12–18 and *M. bovis* museum strains (Vallee, BCG, fast-growing).

Determination of virulence and sensitizing properties of mycobacteria was performed using a biological test [188]. To do this, we used outbred guinea pigs of

light color weighing 300–350 g. Before the experiment, the animals were tuberculinized in order to exclude spontaneous tuberculosis.

The suspension of the studied mycobacteria (concentration of 1 mg/cm³ of saline) infected guinea pigs at a dose of 1 cm³ subcutaneously in the groin area. The animals were observed for 90 days. If guinea pigs did not die during the observation period, they were euthanized and examined by pathological and anatomical, bacteriological methods. The degree of tuberculous changes in the organs of guinea pigs was manifested according to the scheme of Trius.

Presowing processing of the biological material from the animal was carried out by the method of A.P. Alikaieva (1950). The bits of the lungs and lymph nodes were shredded with scissors to a size of 0.5 cm³, transferred to a mortar and poured into a 6% solution of sulphuric acid. After 10–15 minutes, the acid was poured out, and the investigated material was washed several times with the sterile physiological solution. After removing the residual sulphuric acid, a small amount of the saline solution was poured into the mortar and triturated until homogeneous slurry was obtained. By means of microbial loop the obtained slurry transferred to the nutrient medium (pH = 7.0–7.2) using 6–10 tubes. Sown vials were placed in a thermostat at 37 °C. Tested tubes were reviewed within three months [187].

For histological investigations the selected material (spleen and lungs) was fixed with 10 % neutral formalin solution. Paraffin slices were made on a sledge microtome and stained with hematoxylin-eosin [207].

As a result of research it was established that the growth of colonies in culture № 1 was observed from the 17th day, № 2, 4, 7 – from 21 to 27 days, № 3, 5–8 – from 37 to 45 days. Cultures № 12–14, 17, 18 formed colonies from the end of the first to the beginning of the second week of cultivation, and № 15 and 16 on the 3–5th day. BCG mycobacteria formed colonies on the 16th day. Subsequently, during reseeding, the time of emergence of colonies of mycobacteria was reduced to the 12–14th day.

Subcultures of the Vallee strain grew on nutrient medium from 7 to 14 days, and *M. bovis* of the fast-growing strain from the 2–3rd day. When sowing a suspension prepared from pathological material of guinea pigs infected with *M. bovis* museum and

epizootic strains (Vallee, and fast-growing), the formation of colonies on a nutrient medium was observed from 23 to 28 days (Table 1).

Table 1.

Cultural properties of mycobacteria

Culture №	The emergence of growth, day	Bacterial Colony Shape	The color of the colonies	Growth on egg medium at temperature, °C			Growth on Meat Peptone Agar	Growth on medium with sodium salicylate, мг/см ³	
				22	37	45		0,5	1,0
1	17	S→R	c.k.	–	+	–	–	–	–
2	26	S→R	c.k.	–	+	–	–	±	–
3	37	S→R	c.k.	–	+	–	–	–	–
4	21	S→R	c.k.	–	+	–	–	±	–
5	45	S→R	c.k.	–	+	–	–	–	–
6	38	S→R	c.k.	–	+	–	–	–	–
7	27	S→R	c.k.	–	+	–	–	–	–
8	26 ¹	S→R	c.k.	–	+	–	–	–	–
fast-growing	23 ¹	S→R	c.k.	±	+	±	–	±	–
Vallee	28 ¹	S→R	c.k.	–	+	–	–	–	–
BCG	16 ²	R	c.k.	–	+	–	–	–	–
12	6–10	R	gray	±	+	+	+	+	+
13	4–7	S	yellow	+	+	+	+	+	+
14	7–10	R	gray	+	+	±	+	+	+
15	3–5	S	yellow	+	+	–	–	+	+
16	3–5	S	yellow	+	+	+	+	+	+
17	6–8	R	gray	+	+	–	–	+	+
18	6–8	R	gray	+	+	–	+	+	+

Notes: 1 – culture isolated from pathological material of guinea pigs; 2 – when replanting mycobacteria from a freeze-dried vaccine; “–” – colony growth is absent; “±” – growth of colonies was observed on the medium of separate tubes; “+” – growth of colonies was observed on the medium of all tubes; c.k. – ivory.

As can be seen from table 1, mycobacteria of the BCG vaccine strain formed matte ivory colonies with a hilly surface and jagged edges (R-shape).

Colonies of the studied cultures № 1–8 and *M. bovis* strains, except BCG, were convex with a smooth shiny surface, smooth ivory edges and poorly emulsified in saline. 15–30 days after the appearance of growth, with the "aging" of the culture, there was a transition of the S-shape of the colonies to the R-shape: around the colonies, there was a narrow matte rim with distinct uneven edges.

Cultures № 13, 15, and 16 grew in the form of rounded S-shaped colonies of yellow color of mucous consistency. Colonies of mycobacteria in culture № 14 were gray in color, had a crater-shaped shape, and in culture № 12 – a centrally located convex part, from which departed a wide rim with a rough surface. In the latter, small spherical outgrowths appeared on the surface of the colony.

Cultures № 17 and 18 grew in the form of R-shaped colonies (uneven edges and rough surface) gray, with a diameter of 2-3 mm. The growth of mycobacterial colonies was observed in subcultures from the 2-3rd day. Colonies in cultures № 12-18 were well emulsified in saline.

In smears from culture colonies № № 1-8, after Zill-Nielsen staining, acid-resistant short thick rods, 0.5–1.0 μm long and 0.2–0.3 μm wide, without pronounced granulation were observed. In addition, cocoid forms were found in smears from cultures № 6, 7, and 16.

Mycobacterium cultures № 12–15 mycobacteria looked like red polymorphic rods with mild granulation and rarely (1–2 %) cocci.

When studying the adaptability of slow-growing crops № 1–7 to the nutrient medium, we performed five successive reseeding of the studied mycobacteria through the nutrient medium with a pH of 7.0–7.2. In most subcultures, the period of colony growth was shortened. In the second passage in cultures № 4 and 7 growth retardation from 7 to 17 days was observed. At the same time, the time of emergence of culture growth № 7 was reduced, and the term of colony formation was restored to the initial one only in the fourth passage. At the same time, the growth of colonies in culture № 4 in the third passage was observed three days earlier than in the first. In six (85.7 %) of the isolated slow-growing crops, the primary growth, starting with 3–4 generations, was observed for 8–10 days (Table 2).

Table 2.

Growth of crops № 1-7 per passage through the nutrient medium with pH of 7.0-7.2

Culture №	Passage									
	first		second		third		fourth		fifth	
	The emergence of growth, day	average number of colonies per 1 day of growth	The emergence of growth, day	average number of colonies per 1 day of growth	The emergence of growth, day	average number of colonies per 1 day of growth	The emergence of growth, day	average number of colonies per 1 day of growth	The emergence of growth, day	average number of colonies per 1 day of growth
1	17	8,25	12	1,50	10	0,28	10	1,00	12	1,33
2	26	0,50	22	2,00	14	0,33	10	0,43	10	0,25
3	37	1,71	24	0,67	8	0,25	8	1,66	10	0,75
4	21	2,00	28	4,00	18	1,50	10	0,66	10	2,00
5	45	0,42	14	2,00	10	0,67	10	0,50	14	0,50
6	38	0,75	22	1,00	14	0,40	10	0,50	10	1,33
7	27	3,28	44	0,50	36	C.p./3*	28	0,33	20	3,66

Notes. C.p. - solid growth, numerator - number of colonies, denominator - number of tubes

In the first and second passage, on average, more than one colony was found on the first day in five (71.5 %) cultures, in the third and fourth generations – in two (28.6 %) cultures and in the fifth generation – in four (57, 2 %) crops. An increase in the number of colonies on the seventh day of growth by a factor of two or more was noted in two (28.6 %) cultures – the first generation, five (71.5 %) cultures – the second generation, six (85.8 %) cultures – the third generation, seven (100 %) cultures – in the fourth and fifth generations. The appearance of continuous growth – multiple small colonies, which cannot be counted, in cultures № 2-5 and 7 (71.5 % of cultures) in three to four generations, possibly indicates a high level of adaptive ability of mycobacteria to the nutrient medium.

Cultures № 1–7 did not grow on meat-peptone agar and on a medium with sodium salicylate at a concentration of 1.0 mg/cm.

Mycobacteria of a fast-growing strain and cultures № 2 and 4 formed separate colonies on a medium with sodium salicylate at a concentration of 0.5 mg/cm.

At room temperature and 45 °C, cultures № 1–8 and *M. bovis* of the Vallee, BCG strains did not grow on an egg nutrient medium. At the same time, mycobacteria of cultures № 12–14, 16 and *M. bovis* of a fast-growing strain formed colonies on a nutrient medium with different intensities.

Cultures № 12–14 and 16 were grown on a nutrient medium at room temperature and 45 °C, on meat-peptone agar, on a medium with sodium salicylate at various concentrations. Cultures № 15, 17 and 18 grew well on an egg medium at room temperature and on a medium with sodium salicylate, but only mycobacteria of culture № 18 formed colonies on meat-peptone agar. Microscopy of smears from colonies formed on a simple medium showed filamentous mycobacteria up to 40 microns and a thickness of 0.5-1.0 microns.

Biochemical properties of cultures № 1-8 and *M. bovis* in terms of nitrate reduction, hydrolysis of TWIN-80, and tolerance to 5 % sodium chloride were identical. Catalase activity of isolated mycobacteria, according to the method of G.N. Pershin and Zykova T.N. (1958), was weakly expressed (+) or completely absent (-). The same activity, according to the method of Kubica G. et al. (1960) was negative. *Mycobacterium bovine* species had a high ability to ferment hydrogen peroxide (++). Mycobacterium BCG strain and culture № 3, 4 had a high level of peroxidase activity (++ and +++).

When studying the biochemical properties, it was found that cultures № 12–16, isolated from the biomaterial of cows on farms unfavorable for tuberculosis, had different biochemical properties (Table 3).

As you can see from the table. 3, cultures № 13 and 16 were resistant to 5 % sodium chloride, had a positive catalase activity, reduced nitrates, hydrolyzed TWIN-80 and accumulated citric-ammonium iron. Cultures № 14 and 15 had nitroreductase and catalase activity. However, culture № 14, in contrast to № 15, hydrolyzed TWIN-80, and did not precipitate citric-ammonia iron, but was not tolerant to 5 % sodium chloride.

Table 3.

Culture №	Biochemical properties of mycobacteria						
	properties						
	reduction of nitrates	catalase ¹	peroxidase ¹	catalase ²	hydrolysis TWIN-80	tolerance to 5 % NaCl	accumulation of lemon- ammonia iron
1, 5, 8, Vallee,	-	+	+	-	-	-	nr
2, 6, 7, fast-growing	-	+	-	-	-	-	nr
3	-	-	++	-	-	-	nr
4	-	-	+++	-	-	-	nr
BCG	-	++	++	+	-	-	nr
12	-	++	++	+	+	-	-
13	+	+++	++	+	+	+	+
14	+	++	+	+	+	-	-
15	+	++	+	+	-	+	+
16	+	+++	+	+	+	+	+
17	-	+++	+	-	+	+	-
18	-	+++	+	++	+	+	+

Notes:

1– Research by the method of Pershin GN and Zykova TN. (1958).

Follows-up for the reaction of catalase activity:

“+++” – intense bubbling in the first minute;

“++” – moderate bubbling in the first minute;

“+” – single bubbles in the first minute;

“-” – no bubbles in the first minute.

Follows-up for the reaction of peroxidase activity:

“+++” – dark brown colonies;

“++” – brown colonies;

“+” – pale brown colonies;

“-” – the color of the colonies did not change.

2 – Research by the method of Kubica G et al. (1960);

nr– not researched.

Studies of the biochemical properties of cultures № 17 and 18 have established: high catalase activity, the ability to accumulate iron, a positive hydrolysis reaction of TWIN-80, and the absence of nitroreductase. Culture № 18, in contrast to № 17, was tolerant to 5% sodium chloride.

Guinea pigs infected with cultures № 1–8 and *M. bovis* of epizootic strains and Vallee developed an ulcer after 7-10 days, and progressive exhaustion was noted. During the experiment, the animals reacted to the introduction of PPD-tuberculin for mammals, and autopsy revealed lesions of internal organs specific for tuberculosis (Table 4).

Table 4.

Virulence and sensitizing properties of mycobacteria

Culture №	Animal No.	Allergic research*, days		Period of death, days	Euthanized	The presence of specific organ damage
		30	60			
1	1, 2	+	nr	37–44	–	+
2	3, 4	+	nr	38–43	–	+
3	5, 6	+	nr	36–42	–	+
4	7, 8	+	nr	38–42	–	+
5	10, 11	+	nr	37–39	–	+
6	12, 13	+	nr	35–39	–	+
7	14, 15	+	+	–	+	+
8	16, 17	+	+	–	–	+
fast-growing	18, 19	+	nr	49–57	–	+
Vallee	20, 21	+	nr	41–44	–	+
BCG	22, 23	+	+	–	+	–
12	24, 25	+	+	–	+	–
13	26	+	+	–	+	–
	27	+	–	–	+	–
14	28, 29	+	+	–	+	–
15	30, 31	+	+	–	+	–
16	32, 33	+	+	–	+	–
17	48, 49	+	–	–	+	–
18	50, 51	+	+	–	+	–
intact animals	34, 35	–	–	–	–	–

Notes. Result: "+" - positive, "-" - negative, nr– not researched.

The life expectancy of infected guinea pigs № 1–8, 10–13, 20–21 was 35–44 days, pigs № 18–19 – 49–57, respectively. Laboratory animals № 14–17 and 22–23 infected with cultures № 7, 8 and BCG were euthanized at the end of the experiment. However, after autopsy of gilts № 22–23, in contrast to № 14–17, no lesions of internal organs specific for tuberculosis were observed.

Guinea pigs, which were infected with cultures № 12–18, reacted to the introduction of PPD-tuberculin for mammals during the entire experiment. The state of allergy to tuberculin was both permanent and disappeared on the 60th day. Mycobacteria isolated from the biomaterial of animals free from tuberculosis farms did not cause death and development of the infectious process characteristic of tuberculosis in laboratory animals.

Among guinea pigs with specific lesions of internal organs, the highest lesion index was in animal's № 14–15 and 18–19 and was 21–25 points, and the lowest – in pigs № 10 and 11, respectively 15 and 17 points (Table 5).

According to the histological investigations, it was found that in the spleen tissue there are drainage foci and sites of caseous necrosis with granulomatous reaction around. The granulomas had the specific character and the characteristic structure for the tuberculous process. The caseous lymphadenitis was noted in lymph nodes.

There was a total caseous necrosis of lymphoid tissue, granulation tissue on the inner surface of the fibrous capsule contained a large number of the epithelioid cells, macrophages with admixture of lymphocytes, fibroblasts, multi-core cells, including giant multinucleated cells of the Pirogov-Langhans type.

The tissue of the lungs was with reduced airiness at the expense of the expansion of fibrous and granulation tissue with the presence of foci of caseous necrosis, which are surrounded by a layer of epithelial cells, macrophages with admixture of lymphocytes and plasmatic cells. Among the epithelioid cells were gigantic multinucleated cells of the Pirogov-Langhans type. In the outer parts of cell infiltrates there were polynuclear leukocytes and fibroblasts.

The degree of damage to the organs of guinea pigs infected with mycobacteria of epizootic and museum strains (by MV Trius)

Culture №	Animal No	Specific damage				The index of damage
		lymph. nodes	spleen	liver	lungs	
1	1	+	++	++	++	19
	2	+	++	++	++	19
2	3	+++	+	+++	+	18
	4	++	+	+++	+	17
3	5	+	+++	+	++	18
	6	++	++	+	+++	21
4	7	++	++	+	+++	21
	8	+++	++	++	++	19
5	10	+++	+++	–	++	17
	11	+++	–	–	+++	15
6	12	++	++	+	++	17
	13	++	+++	+	+++	19
7	14	+++	++	++	+++	25
	15	+++	+++	++	++	23
8	16	++	+++	–	+++	16
	17	+++	+++	+	++	20
fast-growing	18	+++	++	++	+++	25
	19	++	++	+	+++	21
Vallee	20	++	++	+	++	17
	21	+++	+++	+	++	20
BCG, 12–18	22– 33	–	–	–	–	0
intact animals	34, 35	–	–	–	–	0

Notes:

1. “+” – single nodules;
2. “++” – several nodules;
3. “+++” – numerous nodules.

Intact animals during the experiment did not respond to the introduction of PPD-tuberculin for mammals, and after euthanasia and dissection of the animals, there were no visible pathological changes.

Culture study of material collected from guinea pigs infected with cultures № 1–8, fast-growing and Vallee cultures of mycobacteria were isolated. At the same time, the result of bacteriological examination of samples taken from gilts № 22–33 was negative. Bacteriological examination of samples taken from euthanized uninfected gilts, a negative result was obtained.

Study of the species of mycobacteria. According to the results of the study of the biological properties of mycobacteria, cultures № 1–8 were assigned to the bovine species. When comparing the properties of crops № 12–16, isolated from cattle, tuberculosis-free farms, it was established that they belong to three types of atypical mycobacteria.

Among the atypical mycobacterium species classified [199], culture № 15 was 100 % similar to *M. vaccae*. Cultures № 13 and 16 corresponded to *M. phlei* in biological properties. Culture № 12 from *M. xenopi* had the highest similarity index. The only difference was in the growth rate.

Culture № 14 had the highest similarity index (81.8 %) with *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. smegmatis*, *M. phlei*, and *M. flavescens*. The differences were in the ability of *M. nonchromogenicum*, *M. terrae* to grow at 45 °C and growth rate, in *M. smegmatis*, *M. phlei* – to accumulate citric ammonium iron and tolerance to 5 % sodium chloride, *M. flavescens* to grow at 45 °C and tolerance to 5 % sodium chloride.

Among the atypical mycobacterium species that were classified, culture № 18 was 100 % similar to *M. vaccae*. Culture № 17 had the least amount of differences with *M. vaccae*, *M. thamnopheos*, and *M. diernhoferi* (similarity index 90.9 %). The differences were in tolerance to 5 % sodium chloride (*M. vaccae*), hydrolysis of TWIN-80 (*M. diernhoferi*), and the ability to grow during cultivation at 37 °C (*M. thamnopheos*).

Investigating the biological properties of mycobacteria isolated after bacteriological examination of material from cattle it was found that seven cultures

belonged to *M. bovis*, two to *M. phlei*, one to *M. xenopi*, one to *M. vaccae*, and one could not be identified. In the literature, there are also reports of a small number of cultures that remain unidentified [208, 209].

The studied cultures of *M. bovis* slightly differed from each other in biological properties, in particular, growth on a medium with sodium salicylate, at different temperatures, peroxidase activity, and virulence. Other authors point to similar facts [210, 211]. On the one hand, this may be due to wide polymorphism and variability of mycobacteria [212, 213]. On the other hand, this can be explained by the different effectiveness of a wide range of differential diagnostic tests that are used to determine biological properties [214, 215].

Carrying out five consecutive passages of *M. bovis* epizootic strains (№ 1–7) through a dense egg nutrient medium, showed the fact of a reduction in the time of growth and an increase in the intensity of colony formation, which may indicate a high level of adaptive ability of mycobacteria.

Therefore, the biological properties of the studied mycobacteria are different, even within the same species (in particular, *M. bovis*). Significant differences of the above type include growth on a medium with sodium salicylate, at different temperatures, the rate of formation of colonies (especially in subcultures), virulence, and peroxidase activity. The atypical mycobacteria of five cultures isolated from cattle differed from *M. bovis* in a large number of properties: virulence, morphology, cultural and biochemical properties. At the same time, by almost all indicators, four cultures were classified as atypical mycobacteria of the species *M. xenopi*, *M. vaccae*, *M. phlei*. In another culture, differences were revealed among the properties, which did not allow attributing it to one or another type of mycobacteria.

Thus, when carrying out the identification of 14 cultures of mycobacteria, their belonging to four species was established – *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium rhlei*, *Mycobacterium xenopi*, and *Mycobacterium vacca*.

4.2 Трансфузійнотрансмісивні захворювання

Гемотрансфузія є ідеальним шляхом передачі ряду інфекційних агентів, що можуть знаходитися в крові чи її компонентах [216-218]. Не дивлячись на зростаючу зацікавленість та інтенсивність вирішення проблеми трансфузійнотрансмісивних захворювань (ТТЗ) наприкінці ХХ століття, реального прогресу в удосконаленні системи епідеміологічного нагляду та профілактики цих захворювань ще не досягнуто [219]. ТТЗ посідають чільне місце серед ускладнень трансфузійної терапії і є досить болючою проблемою для служби крові, банків крові та відділень, що застосовують трансфузійну терапію як метод лікування [220]. В останні десятиріччя значно розширилися наші уявлення про структуру ТТЗ, що можуть передаватися з кров'ю чи її компонентами та, можливо, навіть препаратами [221]. Група збудників ТТЗ широко розповсюджена, у ряді країн певні захворювання є досить поширеними, ряд нозологічних форм мають тенденцію до зростання. На превеликий жаль, не тільки донори та пацієнти, а і медичний персонал, здебільшого не володіють достатніми знаннями про ТТЗ, шляхи їх поширення та передачі, що несе ризики інфікування. Службами крові всіх країн світу, серед них і Україною, докладаються значні зусилля для зменшення ризику виникнення такого типу посттрансфузійних ускладнень [222]. Виділені регіони, що є ендемічними з того чи іншого інфекційного агенту (паразити, бактерії, віруси, спірохети тощо), розроблені чи розробляються методи їх ідентифікації, вивчаються особливості, впроваджуються методи скринінгу, заходи запобігання передачі чи імунопрофілактики.

Традиційно лабораторні служби крові мали справу переважно з серологічними методами досліджень. Визначення груп крові, перехрестні проби на сумісність та скринінгові тести на транзиторні антитіла все ще залишаються базисними для безпечного здійснення гемотрансфузії. Досягнення медичної науки останнього часу внесли значні корективи в діяльність лабораторної ланки служби крові, банків крові та відділень, що застосовують гемотрансфузію як

метод лікування. На них лягла ще одна дуже кропітка і дуже відповідальна задача — скринінг збудників ТТЗ.

Розуміння вірогідності виникнення інфекційних ускладнень при здійсненні гемотрансфузії суттєво вплинуло на клінічну практику. В останні роки застосування компонентів крові дуже ретельно обґрунтовується, зважуються всі “за” і “проти” і тільки тоді робиться висновок про доцільність їх призначення [223]. Спостерігається тенденція до збільшення питомої ваги застосування в трансфузіологічній практиці препаратів крові та компонентів плазми, наприклад альбуміну, факторів згортання, імуноглобулінів, антитромбіну та інших препаратів, біологічна і, насамперед, вірусологічна безпека, яких може бути гарантована технологічними процесами отримання чи відповідною обробкою [224-226].

Як для лікарів-трансфузіологів клінік, так і для лікарів служби крові, які працюють із донорами, дуже важливим є знання ранніх ознак клінічних проявів інфекцій, що можуть передаватися з кров'ю, особливо їх атипових, стертих, субклінічних форм. Це допомагає своєчасно ідентифікувати осіб, які можуть передавати інфекційний агент під час донації крові, чи потім - із компонентами, можливо і препаратами крові [222].

Донори також мають бути широко інформовані про збудників ТТЗ, що передаються трансфузійнотрансмівним шляхом, знати клініку цих захворювань, шляхи їх передачі. Особливо це має стосуватися ТТЗ, що поширені в регіоні проживання донорів.

ТТЗ та інфекційний процес. Під ТТЗ розуміють групу інфекційних та паразитних захворювань, що передаються під час гемотрансфузії та обумовлені контамінацією вірусами, паразитами, спірохетами та іншими агентами крові, її компонентів чи наявністю паразитів в ній, характеризуються заразливістю, наявністю інкубаційного періоду, закономірним для інфекційних хвороб розгортанням клінічних симптомів та формуванням специфічного імунітету [219].

Під інфекційним процесом розуміють взаємодію мікро- та макроорганізму в умовах впливу зовнішнього середовища. Слід зауважити, що не всяка їх взаємодія призводить до виникнення інфекційного захворювання. Прийнято виділяти наступні форми інфекційного процесу.

Здорове носійство є формою інфекційного процесу, коли внаслідок взаємодії інфекційного агента та макроорганізму не спостерігається формування патологічного субстрату, появи клінічних симптомів хвороби та наростання титру специфічних антитіл в крові [227].

Інаппарантна інфекція є формою інфекційного процесу при якій не спостерігається яких-небудь клінічних симптомів хвороби, а в тропних органах (органі) формується патологічний субстрат хвороби та спостерігаються характерні морфологічні зміни, а в крові накопичуються специфічні антитіла.

Персистентна (латентна) інфекція є формою інфекційного процесу, який за суттю є хронічною інфекційною хворобою з доброякісним перебігом. Персистентна інфекція, як правило, формується у осіб з депресивним станом клітинного та гуморального імунітету і її виникнення можливе у зв'язку з репродукцією дефектних часток мікроорганізмів у вигляді форм бактерій та вірусів.

Інфекційне захворювання є такою формою інфекційного процесу в результаті якого внаслідок взаємодії мікро- та макро- організму у останнього виникає порушення функцій органів та систем, формується морфологічний субстрат хвороби та розвиваються клінічні симптоми захворювання.

Повільна інфекція - форма інфекційного процесу для якої властиве поступове прогресування хвороби з важкими органічними ураженнями та несприятливим прогнозом.

Ендогенна інфекція (аутоінфекція) - форма інфекційного процесу, що виникає внаслідок активації сапрофітної симбіонтної флори. Таким чином поняття “інфекція”, “інфекційний процес” та “інфекційна хвороба” не слід ототожнювати.

ТТЗ слід називати тільки той інфекційний процес, що супроводжується наявністю характерних клінічних симптомів, типових морфологічних змін в органах (органі) мішені та наростанням в крові титру специфічних антитіл [222].

Загальні уявлення про етіологію та патогенез ТТЗ. Кожне інфекційне захворювання розпочинається з проникнення збудника в макроорганізм. Для того, щоб процес проникнення був успішним, а потім і виникло інфекційне захворювання, необхідно співпадання багатьох чинників. Найважливішим із них є загальний стан макроорганізму та спроможність його імункомпетентної системи до захисту. Суттєве значення мають і якісні характеристики збудника - його патогенність, вірулентність, інвазивність та токсигенність.

Патогенність - є специфічна здатність мікроорганізму спонукати розвиток хвороби.

Вірулентність - є відображення ступеня патогенності. В клінічних умовах про вірулентність збудників тлумачать за їх здатністю викликати певний ступінь важкості перебігу захворювання, його прогноз, а в лабораторних - за величиною дози, що викликає загибель у 50% заражених експериментальних тварин (LD 50).

Факторами, що визначають вірулентність, є специфічні компоненти клітинної поверхні мікробів - капсула, оболонкові К-антигени, Vi-антиген тощо, а також генетично обумовлені компоненти бактерій, що контролюються плазмідами -позахромосомними факторами спадковості.

Інвазивність (агресивність) збудника є його здатність проникати всередину клітин та органів макроорганізму. Ця здатність забезпечується різними ферментами збудника: гіалуронідазою, колагеназою, нейтрамінідазою, фібринолізином, дезоксирибонуклеазою тощо.

Токсигенність збудника визначається його здатністю виробляти токсичні речовини. Серед них виділяють екзо- та ендотоксини. Екзотоксини - є білкові речовини, що утворюються внаслідок метаболізму збудників та виділяються ними в оточуюче їх середовище. Дія екзотоксинів є завжди високоспецифічною. Екзотоксинам властивий тропізм до повних тканин та органів (мішені), що забезпечують формування певної клінічної картини при перебізі інфекційного

процесу. Екзотоксини здатні порушувати окислювально-відновлювальні процеси в клітинах, їм властива некротична, гемолітична та інші дії. Екзотоксини, як білки, високочутливі до дії високих температур. За певних умов (наприклад, обробка формаліном) екзотоксини можуть втрачати свої токсичні властивості, зберігаючи антигенні. При введенні таких оброблених екзотоксинів в макроорганізм, в останньому виробляються антитоксини. Знешкоджені препарати ендотоксинів називаються анатоксинами і широко використовуються для імунізації.

Ендотоксини є складними вуглеводно-ліпідно-поліпептидними комплексами, що тісно з'єднані з оболонкою збудника та вивільняються лише при її руйнуванні. Ендотоксини є термостабільними сполуками, дія їх менш специфічна порівняно з екзотоксинами, проявляється, як правило, підвищенням температури тіла, слабкістю, млявістю, розбитістю, млосністю, задишкою та діареєю.

Інфекційні хвороби викликають бактерії, віруси, риккетсії, спірохети, мікоплазми та гриби. Хвороби, що викликаються найпростішими та гельмінтами, а також комахами та кліщами, відносять до паразитарних.

Особливість ТТЗ полягає у тому, що їх збудниками є чинники, які відносяться і до інфекційних, і до паразитних хвороб, а об'єднує їх шлях передачі - гемотрансфузія, необережне поводження з кров'ю, її компонентами чи препаратами. Інша особливість ТТЗ - кожна їх нозологічна одиниця зустрічається як самостійне інфекційне чи паразитарне захворювання в популяції людей з властивими для нього закономірностями перебігу [216-218, 227].

Умовою виникнення інфекційного чи паразитарного захворювання є ситуація, щоб збудник, який має патогенні, вірулентні, токсигенні властивості проник в макроорганізм через вхідні ворота інфекції. Місце вхідних воріт для кожного збудника є строго постійним. При ТТЗ збудник на місці вхідних воріт не розмножується, а потрапляючи безпосередньо в кров, гематогенним шляхом легко досягає органів улюбленої локалізації. Таким чином, наступною

особливістю ТТЗ є відсутність формування запального вогнища на місці входних воріт. В той же час, вчення про входні ворота інфекції і формування місцевого вогнища запалення на місці проникнення збудника є дуже суттєвим для розуміння патогенезу, клініки та лікування інфекційного чи паразитарного захворювання, оскільки місцева реакція часто визначає специфіку і своєрідність патологічного процесу, водночас будучи його відмінною ознакою.

На проникнення збудника ТТЗ організм відповідає складним каскадом пристосувальних і захисних реакцій. Вони спрямовані, насамперед, на локалізацію і елімінацію збудника. В кінцевому результаті їх метою є відновлення структурних та функціональних порушень, що виникли в ході перебігу інфекційного процесу. Кінцевий результат усіх зусиль організму буде залежати від багатьох чинників, провідне значення серед яких можуть мати стан факторів місцевого захисту, специфічного та неспецифічного імунітету - клітинний та гуморальний імунітет, фагоцитоз, система комплемента тощо. Суттєве значення можуть мати масивність інфікування, ступінь патогенності збудника, попередня сенсibilізація, стан ендокринної, серцево-судинної системи, вік, наявність соматичних захворювань, кліматичні, фізичні та хімічні чинники. У випадках, коли пристосувальні та захисні сили організму є досконалими, інфекційний процес може бути перерваний, локалізований і не супроводжуватиметься розвитком клінічної картини захворювання. Якщо організм високочутливий до даного збудника та не має досконалих систем специфічного та неспецифічного захисту, тоді збудник розмножується, продукти його життєдіяльності у зростаючій кількості потрапляють у кров, обумовлюючи розвиток патогенезу захворювання за певними закономірностями. Провідне значення у виникненні і розвитку ТТЗ мають значення стан макроорганізму, насамперед, його імунної системи.

Кожне із ТТЗ характеризується своїми, характерними тільки для нього, патогенетичними механізмами розвитку та перебігу.

Загальна клінічна характеристика ТТЗ. ТТЗ властивий циклічний перебіг зі зміною періодів: інкубації, передвісників (продрома), розвитку

хвороби, згасання та видужання. Інкубаційний період настає від моменту потрапляння збудника ТТЗ і триває до появи перших його клінічних ознак. Тривалість інкубаційного періоду при різних інфекціях коливається в широких межах. Наприклад, тривалість інкубаційного періоду для вірусного гепатиту В, цитомегалії, малярії складає декілька місяців. Визначається тривалість інкубаційного періоду при одному і тому ж захворюванні станом макроорганізму, його реактивністю, попередньою сенсібілізацією, інфікуючою дозою, патогенністю збудника. В інкубаційному періоді збудник знаходиться в тропному органі (тканині, клітинах), де розмножується. Клінічних ознак захворювання в цей час ще немає, але застосувавши спеціальні методи дослідження, можна знайти початкові прояви патологічного процесу в клітинах та органах-мішенях у вигляді обмінних, морфологічних порушень, імунологічних зрушень, циркулювання збудника в периферичній крові тощо.

Періоду передвісників властива поява перших нечітких ознак захворювання. Це - нездужання, головний біль, млявість, слабкість, кволість, підвищення температури тощо. Можуть спостерігатися і невластиві для даного захворювання ознаки, наприклад, проноси, артралгії, висипки. Ознаки періоду передвісників виникають у відповідь на токсемію. Їх можна тлумачити, як першу неспецифічну відповідь макроорганізму на інфекцію. Виразність та тривалість періоду передвісників залежить від етіології інфекційного захворювання та термінів розвитку патологічного процесу. При гіпертоксичних формах період передвісників може бути взагалі відсутнім. В середньому, він триває 1-3 доби, може скорочуватися до декількох годин або продовжуватися до 5-10 днів.

Період розвитку хвороби характеризується максимальною виразністю неспецифічних загальних симптомів і появою типових, властивих тільки даному захворюванню ознак хвороби, що з'являються в певній послідовності. Наприклад, жовтяниця, шкіряні висипи, пропасниця тощо. Часто в період розвитку хвороби можна умовно виділити фазу наростання, розпалу та згасання проявів. В фазу розпалу проявів відбувається подальша перебудова

імунологічної реактивності, наслідком чого є поява специфічних антитіл, їх вільна циркуляція у крові. Це знаменує початок фази згасання захворювання.

Період видужання характеризується поступовим зникненням всіх клінічних симптомів, відновлюється структура і функціонування клітин, тканин, органів, що вразилися. Як залишкове явище може спостерігатися постінфекційна астения. Вона проявляється втомлюваністю, пітливістю, кволістю, головним болем, вегето-судинними порушеннями. В цей час відбувається наростання титра антитіл, посилюються процеси специфічної сенсibiliзації.

Так, коротко, можна дати загальну клінічну характеристику перебігу ТТЗ. Наведений поділ, звісно, є відносним та умовним, оскільки на практиці часто неможливо виділити певні періоди перебігу захворювання.

Для клінічних цілей ТТЗ поділяють за типом, тяжкістю та перебігом.

Під типом перебігу розуміють виразність ознак, властивих тільки тій чи іншій нозологічній формі ТТЗ. До типових належать такі клінічні форми, які супроводжуються провідними симптомами та синдромами властивими даному захворюванню. Наприклад, жовтяниця при вірусному гепатиті В. До атипових відносять клінічні форми, що не мають провідних симптомів хвороби. Серед атипових форм найчастіше зустрічаються стерті та іннапарантні (субклінічні) форми захворювань. Для стертих форм клінічні ознаки слабко виразні і швидко проходять. Іннапарантні форми перебігають без клінічних симптомів і діагностуються у вогнищах інфекції за допомогою лабораторних методів дослідження (сероконверсія).

Носійство є своєрідною формою інфекційного процесу, коли, не дивлячись на наявність в організмі збудника хвороби, повністю відсутні не тільки клінічні ознаки, а й імунні зрушення.

За важкістю клінічних проявів типові варіанти ТТЗ умовно поділяють на легкі, середньоважкі та важкі. Важкість захворювання оцінюють у період розгорнутої клінічної картини захворювання, коли максимально проявляються всі клінічні симптоми властиві для цієї інфекції. Враховується виразність

загальних (температурна реакція, інтоксикація, блювання, адинамія, пітливість, зміни апетиту, головний біль тощо) та місцевих симптомів.

Легкими формами ТТЗ вважають випадки, що перебігають зі слабковиразними симптомами інтоксикації, місцевими змінами та функціональними зрушеннями.

Середньоважкими формами вважають захворювання, що перебігають з помірно виразними ознаками інтоксикації: температура тіла 38-39⁰С, головний біль, слабкість тощо.

Важкими формами перебігу ТТЗ слід вважати такі, що супроводжуються високою температурою, змінами функції органів і систем, важкими метаболічними зрушеннями тощо. Свідченням особливої важкості є гіпертермія, судоми, енцефалічний та інші синдроми.

Перебіг ТТЗ характеризують і за їх характером та тривалістю. За характером перебіг може бути рівномірним (без загострень, рецидивів та ускладнень) або нерівномірним (наявні загострення, рецидиви та ускладнення).

Під загостренням розуміють посилення клінічних проявів властивих даному захворюванню в період стихання патологічного процесу, а під рецидивом - повернення основного симптомокомплексу після зникнення клінічних проявів захворювання.

Загострення та рецидиви виникають у випадках, коли перебіг ТТЗ не супроводжується виникненням стійкого імунітету внаслідок уродженої чи набутої імунологічної недостатності, падіння загальної резисцентності організму, риверсії альфа-форми збудника з відновленням патогенних властивостей тощо.

Ускладненням називають патологічний стан, що виникає при розвитку інфекційного процесу і етіологічно та патогенічно з ним пов'язаний.

За тривалістю перебігу ТТЗ можуть бути гострими (процес закінчується впродовж 1-3 місяців), затяжними (4-6 місяців) та хронічними (понад 6 місяців).

Якщо перебіг ТТЗ супроводжується розвитком ускладнень, рецидивів і загострень, то порушується циклічність розвитку періодів захворювання,

сповільнюється його темп і при цьому може формуватися затяжний та хронічний перебіг захворювання.

Загальні відомості про епідеміологію ТТЗ. Безперервний ланцюг послідовно виникаючих та взаємопов'язаних інфекційних захворювань із клінічно виразними або стертими формами, що супроводжуються виходом збудника в зовнішнє середовище в певних природньо-соціальних умовах, називають епідеміологічним процесом.

Для виникнення і безперервного перебігу епідеміологічного процесу необхідною умовою є взаємодія трьох факторів: джерела збудника інфекції, механізму передачі інфекції і сприйнятливого організму. Джерелом інфекції називають об'єкт попереднього перебування та розмноження збудників, із якого вони певним чином можуть заражати здорових людей.

За характером джерела інфекції всі заразні хвороби поділяють на антропонози, зоонози та протозонози.

Антропонозами називають інфекційні захворювання, збудники яких здатні паразитувати тільки в організмі людини. Джерелом інфекції при антропонозах є хвора людина чи носій. Значення хворої людини як джерела інфекції у різні періоди хвороби є неоднозначним. В інкубаційному періоді збудник, як правило, не виділяється в довкілля, або його виділення дуже обмежене, оскільки він знаходиться в місці проникнення або в тканинах тропного органу, активно розмножуючись. Однак при деяких трансфузійно-трансмісивних інфекціях, наприклад, вірусних гепатитах, виділення збудника в зовнішнє середовище може бути значним у кінці інкубаційного періоду. Це є значною епідеміологічною небезпекою, оскільки ще відсутні клінічні прояви хвороби.

Особливу небезпеку, як джерело інфекції, представляють хворі з атипово перебігаючими формами захворювань. Стерті та субклінічні форми часто своєчасно не діагностуються. Хворі з такими формами захворювань ведуть активний спосіб життя, можуть бути донорами і заражати інших людей.

Наприклад, значення атипових форм в епідеміологічному процесі є неперевершеним при вірусних гепатитах [217,218].

У період реконвалесценції (видужання) небезпека зараження поступово зменшується, а потім і зовсім зникає. Закінчення заразного періоду при багатьох інфекційних захворюваннях співпадає з клінічним видужанням. При деяких інфекційних захворюваннях може бути тривалим бактеріо- та вірусоносійство. За тривалістю виділення збудника в зовнішнє середовище виділяють гостре носійство (до 3-х місяців) та хронічне носійство (понад 3 місяці). Носії виділяють в зовнішнє середовище менше збудника, ніж хворі, однак епідеміологічне їх значення дуже велике, оскільки ці люди ведуть повноцінний спосіб життя, вважають себе здоровими та не підозрюють яку небезпеку для оточуючих вони являють [222].

Суттєве епідеміологічне значення, як джерело інфекції, мають здорові носії. Розмежувати здорове носійство від іннапарантної інфекції без імунологічних досліджень неможливо. Переважна більшість трансфузійнотрансмісивних інфекцій є антропонозами.

Інфекції при яких джерелом зараження є тварини називають зоонозами. Хворі із зоонозною інфекцією у більшості випадків не є джерелом інфекції. Хвора людина є біологічним тупіком для більшості зоонозів. Серед зоонозів значення як трансфузійнотрансмісивні інфекції можуть мати фелліноз, токсоплазмоз, рикетсіози, вірусні енцефаліти, туляремія тощо.

Особливу групу інфекційних ТТЗ складають протозоози, джерелом інфекції при яких є тварини та людина. Сюди відносяться малярія, токсоплазмоз та лейшманіоз.

Сприйнятливність населення до інфекційного захворювання визначається контагіозним індексом, який вказує на співвідношення числа захворівших до числа контактних, але не захворівших цим захворюванням. Сприйнятливність організму до інфекційних захворювань залежить від імунітету.

Виділяють природній (уроджений), набутий (активний) та пасивний імунітет. Природній імунітет є генетично закріпленою ознакою організму. Це

сукупність біологічних особливостей, що присущі тільки тому чи іншому виду живих істот, які набуті ними в процесі еволюції. Набутий імунітет формується в процесі індивідуального розвитку організму впродовж життя. Такий імунітет завжди специфічний. Він може бути наслідком перенесеного захворювання (постінфекційний), або імунізації організму вакцинальними препаратами (поствакцинальний). Такий імунітет є активно набутий. Постінфекційний імунітет може зберігатися протягом всього життя або бути короткочасним. Пасивний імунітет виникає внаслідок введення в сприйнятливий організм готових антитіл. Він досягається введенням специфічних імуноглобулінів, сироватки, плазми людей, які перехворіли. Пасивний імунітет зберігається 2-3 тижні, його тривалість визначається термінами деградації білків-антитіл. Різновидністю пасивного імунітету є трансплацентарний імунітет. Він виникає внаслідок передачі готових антитіл від матері плоду через плаценту. Тривалість плацентарного імунітету 3-6 місяців.

Методи і принципи діагностики ТТЗ. Діагноз інфекційного захворювання верифіується на підставі клінічних, епідеміологічних та лабораторних методів досліджень.

Клінічні методи є основними для діагностики більшості інфекційних захворювань. Велике значення має анамнез. Уточнюють характер початку захворювання, виразність температурної реакції, катаральних явищ, головного болю тощо. Серед всього розмаїття клінічних ознак виділяють провідні, опорні та наводящі. Провідні симптоми мають вирішальне значення, оскільки можуть зустрічатися тільки при певному захворюванні. Опорні ознаки хоч і властиві для певного захворювання, але можуть зустрічатися і при інших захворюваннях. Наводящі симптоми мають відносне значення, оскільки зустрічаються при багатьох інфекційних захворюваннях. Для клінічної діагностики важливо визначити провідний клінічний синдром (жовтяничний, менінгоенцефалічний тощо), встановити час його появи та динаміку розвитку.

Епідеміологічні методи зводяться до встановлення даних про контакти з інфекційними хворими, проведених гемотрансфузіях, парентеральних

маніпуляціях, хірургічних, стоматологічних втручаннях, перенесених інфекційних хворобах та профілактичних щепленнях.

Лабораторні методи діагностики ТТЗ можуть бути допоміжними, а можуть мати вирішальне значення. Серед чисельних методів лабораторної діагностики важливе місце належить методам виявлення збудника (бактеріоскопічний та бактеріологічний) і визначення наростання титру специфічних антитіл у динаміці захворювання (серологічний, імуноферментний, радіоімунний тощо).

Бактеріоскопічний та бактеріологічний методи. Матеріалом для цих методів є змиви із зіву і носоглотки, кал, сеча, слина, харкотиння, блювальні маси, жовч, кров, вміст пустул, виразок. Може використовуватися біоптат і секційний матеріал. Для виявлення збудника широко застосовують методи безпосередньої мікроскопії матеріалу від хворого, або бактеріологічного посіву на селективні середовища. Може використовуватися метод гемокультури. Для експрес-діагностики багатьох інфекційних захворювань застосовують імунофлюоресцентний метод. Він базується на явищах люмінесценції при виявленні реакції антиген-антитіло. Імунофлюоресцентний метод застосовується у трьох модифікаціях. Прямий імунофлюоресцентний аналіз здійснюється шляхом додавання специфічної люмінесцентної сироватки (антитіло) до взятого від хворого матеріалу, що містить антиген.

При непрямому методі матеріал, що містить антиген, який треба встановити, оброблюють специфічною неміченою сироваткою, незв'язані білки відмивають та вносять люмінесцентну сироватку до глобулінів неміченої сироватки. При цій методиці у якості антигенів виступають зв'язані антитіла неміченої сироватки. Перевагу віддають непрямому методу імунофлюоресцентного аналізу, як чутливішому.

Модифікацією непрямого метода є використання методу з комплементом. Він полягає у використанні міченої антикомплемента сироватки, що приєднується до комплексу антиген-антитіло.

В цілому, метод імуофлюоресценції можна вважати універсальним, оскільки він поєднує точний морфологічний аналіз із високою специфічністю, простий і високочутливий. За допомогою даного метода можна ідентифікувати практично кожний антиген вірусного, бактеріального чи іншого походження.

Для серологічної діагностики широкого поширення набули реакції аглютинації, непрямой гемаглютинації, нейтралізації і зв'язування комплемента.

Реакцію аглютинації застосовують для визначення невідомих антитіл за допомогою відомого антигена та встановлення виду збудника за допомогою відомих антитіл.

Реакція непрямой або пасивної гемаглютинації - є чутливішою, ніж попередня. Чутливість досягається використанням еритроцитів, на поверхні оболонки яких сорбуються бактеріальні чи вірусні антигени або антитіла. Еритроцити, що сенсibilізовані антигенами, називають антигенними еритроцитарними діагностикумами та використовують для виявлення титрування антитіл, а еритроцити, що сенсibilізовані антитілами, називають імуноглобуліновими еритроцитарними діагностикумами і застосовують для виявлення антигенів.

Реакція гальмування гемаглютинації базується на здатності деяких вірусів викликати аглютинацію еритроцитів. У основі реакції лежить феномен упередження (гальмування) імуною сироваткою гемаглютинації еритроцитів вірусами. Реакцію широко застосовують для серодіагностик вірусних інфекцій збудникам яких властиві гемаглютинуючі властивості.

Реакція імунодифузії використовується для виявлення антигенів антитіл. Застосовуються всілякі різновидності преципітації у напіврідких гелях агару або агарози (метод імунодифузії за Оухтерлоні, імуноелектрофорез, метод радіальної імунодифузії тощо. Принцип реакції імунодифузії широко використовують для окремого визначення специфічних *IgM* та *IgG* в сироватці крові. Метод дозволяє одночасно визначити титри антитіл і приналежність їх до конкретного класу імуноглобулінів.

Реакція зв'язування комплементу дозволяє титрувати антигени або антитіла за ступенем фіксації комплементу з комплексом антиген-антитіло. Реакцію широко використовують для діагностики вірусних та риккетсійних інфекцій.

Реакція нейтралізації базується на здатності антитіл нейтралізувати бактеріальні токсини та вірусні антигени. Результати реакції враховуються *in vitro* або за біологічним ефектом. Широко застосовують для виявлення та титрування антистафілолізину, антистрептолізину, тощо, для виявлення практично всіх відомих вірусів.

Імуноферментний аналіз базується на використанні антитіл, що кон'юговані з ферментами (частіше - пероксидазу чи лужну фосфатазу). Особливого поширення набула модифікація методу імуноферментного аналізу - імуносорбція на твердому носії (пластмаси, целюлоза тощо), що здатний сорбувати рідкі антигени та антитіла.

Радіоімунологічний метод базується на використанні радіоізотопної мітки антигенів до антитіл. За звичай використовують твердофазовий варіант радіоімунологічного методу, при якому антигени чи антитіла адсорбуються на твердому носії. Суть методу полягає у визначенні кількості відомого міченого антигена або антитіла до і після його контакту з гомологічними антитілами чи антигенами. Цей метод в наш час є найчутливішим для визначення антигенів та антитіл.

Серологічні методи дослідження широко застосовують в повсякденній практиці для діагностики практично всіх інфекційних хвороб. Ці методи є простими, чутливими і доступними для практичних лабораторій [219,224].

Морфологічні методи дослідження можуть застосовуватися для встановлення характеру та стадії патологічного процесу в тканинах, наприклад, при хронічному перебігу вірусних гепатитів.

Інструментальні методи дослідження застосовують для уточнення діагнозу, простеження динаміки змін в органах. Широко застосовуються

електрокардіографія, електроенцефалографія, рентгенологічні методи, реогепатографія, ехогепатографія, ультразвукові методи, тощо.

Знання та уміле використання всього комплексу відомих на сьогодні методів досліджень суттєво полегшують діагностику ТТЗ. Діагноз ТТЗ верифікується, насамперед, на підставі клініко-епідеміологічних даних, провідне значення серед яких має клінічний симптомокомплекс захворювання, а всі методи лабораторної діагностики повинні розглядатися, як додаткові.

Структура ТТЗ. З позицій сучасного бачення про структуру ТТЗ, їх поділяють на чотири великі групи: *вірусні*: ВІЛ- I та II типів, віруси гепатитів А, В, С, D, Е, F, G, TTV, SEN-V, HTLV-I та HTLV-II, віруси простого герпесу I та II типів, CMV, вірус Епштейна-Барр, парвовірус В19, вірус вітряної віспи, опоясуючого лишая, герпесу людини VI, VII, VIII типів, геморагічної лихоманки Західного Нілу тощо; *бактеріальні*: збудники сифілісу та фрамбезії, бруцельозу, рикетсиозів, прокази, сальмонельозів тощо; *зумовлені простішими*: збудники малярії, токсоплазмозу, лейшманіозу, тріпаносомозу тощо; *інфекції, що можуть бути значимі як гемотрансмісивні у майбутньому*: пріони, бактерії, що здатні утворювати L-форми, вірусні лихоманки, вірусні енцефаліти [228-231].

Установами служби крові в Україні здійснюється тестування заготовленої крові на збудників гепатитів В та С, вірусів імунодефіциту людини I та II типів, сифілісу. Почалось впроваджуватись тестування на цитомегаловірус (CMV) [222]. По мірі розширення наших знань про збудників ТТЗ, шляхів інфікування, розуміння тієї шкоди, якої вони можуть завдати здоров'ю медичного персоналу та реципієнтам компонентів крові, а іноді і поставити під загрозу їх життя, виникає необхідність у забезпеченні повноцінного знезаражування вибрактованих за маркерами ТТЗ компонентів крові перед їх кінцевою утилізацією.

Найпоширенішою групою ТТЗ, що має практичне, медично-соціальне значення є посттрансфузійні гепатити [217-220, 232-234].

Посттрансфузійні гепатити (ПТГ) – це група антропонозних вірусних захворювань, що виникають після проведення гемокомпонентної трансфузійної терапії, контамінованої вірусами гепатитів (ВГ), цитомегаловірусом (CMV), а

також внаслідок передавання означених вірусів з кров'ю вірусоносія (донора, хворого, медичного персоналу) в процесі заготовки, фракціонування чи переробки крові або/та під час виконання трансфузіологічних операцій. ПТГ розглядаються як варіант артифіціального механізму передачі інфекцій вірусної природи [219-220].

Етіологічна структура ПТГ. Серед гепатитів з парентеральним шляхом передавання ПТГ у різних країнах складають 2 - 21 %. Наприклад, в Фінляндії та Нідерландах ПТГ в структурі гепатитів із парентеральним шляхом передавання становить близько 5%, в Німеччині, Франції, США, Японії до 10%, а в Італії та Іспанії до 21%, в країнах СНД - близько 10%. На думку ряду авторів, абсолютна кількість випадків ПТГ знаходиться в прямій корелятивній залежності від загальної захворюваності гепатитами на конкретній території, стану організації служби крові, частоти безсимптомного носійства вірусів гепатитів серед населення, інтенсивності реалізації інших шляхів передавання збудників тощо. Однак, як показало більш поглиблене вивчення епідеміології вірусних гепатитів, зокрема ПТГ, в Україні, не зважаючи на збільшення в останні роки захворюваності на вірусні гепатити, частота ПТГ не збільшилась, значно змінилась структура вірусних гепатитів, які передаються парентеральним шляхом. Збільшилась кількість вірусних гепатитів, які виникають внаслідок ін'єкційного уведення наркотичних засобів [217,218].

Удосконалення системи організації донорства, лабораторних технологій і скринінгових досліджень в трансфузійній медицині дозволяють сподіватись на мінімізацію ризику передавання вірусів гепатитів із кров'ю [224,232]. Але ризик інфекційної контамінації реципієнтів при проведенні гемотрансфузійної терапії є реальним. Усі причини існування ризику інфекційної контамінації реципієнтів крові, продуктів її фракціонування і перероблення збудниками ВГ можна згрупувати наступним чином:

1) соціально-демографічні (зростання захворюваності на ВГ, тотожність ТТЗ і захворювань, що передаються статевим шляхом, зростання питомої ваги

участі у платному донорстві осіб девіантних груп, поширеність імунодефіцитних станів);

2) медико-технологічні (обмеженість і недосконалість системи скринінгового обстеження донорів, недостатня чутливість і специфічність діагностичних тест-систем, обмеженість уявлень про ТТЗ у широкого загалу медичних працівників, недосконалість методів елімінації та інактивації вірусів при переробці крові на компоненти та препарати, застосування відкритих і напіввідкритих методів приготування гемокомпонентів відсутність декретованої системи поглибленого обстеження, лікування та нагляду за особами, у яких під час скринінгових досліджень виявлені маркери ВГ та інших ТТЗ, відсутність чітких критеріїв повернення до числа донорів осіб, що мають біохімічні відхилення у крові тощо);

3) еволюція вірусів. Трансформація доквілля під впливом техногенного втручання людини, зміни екологічної ситуації, спричинюють до виникнення станів, які супроводжуються порушеннями імунної системи і, насамперед, неспецифічної противірусної резистентності.

В етіологічній структурі ПТГ збудники ВГ розташовані наступним чином: вірус гепатиту С – 50-88 %, вірус гепатиту В – 25-50 %, цитомегаловірус – 4-6 %, інші віруси – 1-4 %. За останні 5 років значно змінились уявлення про вірусні гепатити, їх збудників. Завдячуючи досягненням вірусології, імунології, генетики стало можливим виявлення та ідентифікування гепатотропних вірусів, що дозволило уточнити етіологію багатьох хронічних захворювань печінки [2,3.

Алфавітний список вірусів гепатитів доповнився новими буквами, у зв'язку з відкриттям у 1995 р. групами вчених на чолі з J. Simons та J. Linnen (1996) вірусів гепатиту G (HGV) та TTV (T. Nishizawa et al., 1997). Цілком ймовірно, що етіологічна структура ПТГ по мірі поглиблення знань про гепатотропні віруси, суттєво зміниться з роками.

Збудник вірусного гепатиту С – HCV був ідентифікований в 1989 році. ПТГС на сьогодні в структурі ПТГ у різних країнах складає від 50 до 88 %, причому, існує варіабельність абсолютних і відносних показників його

поширеності, як і інших ПТГ, по мірі удосконалення медичних технологій його діагностики. Відомо 12 генотипів вірусного гепатиту С. До впровадження в практику обстеження донорів гемокомпонентів на анти- HCV, сероконверсію протягом 6 місяців спостерігали у 12,4 % кардіохірургічних хворих, у 6,6 % хворих, які отримували 1-12 гемотрансфузій та у 16,3 % пацієнтів, яким було здійснено понад 12 гемотрансфузій.

Збудник гепатиту В – HBV був виявлений в 1962 році. Перша назва антигена даного вірусу – “австралійський антиген” – пов’язана з його виявленням у сироватці крові австралійських аборигенів. Пізніше він був ідентифікований як поверхневий антиген HBV (HB_sAg). Особливістю HBV є його висока інфекційність, яка в сироватці крові зберігається на віть за розведення 10^7 - 10^8 при t 30-32⁰C протягом 6 місяців, при -20⁰ C – протягом 20 хвилин, а при обробці сухим жаром - 160⁰C протягом 1 години.

ПТГD займає незначну долю серед ПТГ, оскільки вилучення зразків крові і її компонентів, які мають маркери HBV, призводить до мінімізації ризик зараження вірусним гепатитом D при проведенні гемотрансфузійної терапії.

ПТГG виникає вслід за трансфузіями крові та її компонентів. HGV відноситься до інфекцій з парентеральним шляхом передачі. Можливим є статевий і вертикальний шлях інфікування. Після гемотрансфузій може виникати гострий та фульмінантний ПТГ. Клінічна картина ПТГG найчастіше перебігає з нормальними або незначно підвищеними показниками активності амінотрансфераз. Зниження титру RNA HGV в сироватці крові і поява антитіл до оболоночного антигена (анти - E₂) є маркерами видужання від гепатиту G.

Діагностика ПТГ TT (TT – аббревіатура за ініціалами хворого, із сироватки якого і було виділено вірус. Хворий занедужав на гепатит після гемотрансфузії) базується на особливостях клініки (гострий, фульмінантний, хронічний гепатит), виявленні ДНК TTV у сироватці, гепатоцитах, а також антитіл до вірусу TT. Не дивлячись на повідомлення про незначну питому вагу гепатитів G і TT в структурі ПТГ, їх роль у випадках коінфекції з іншими вірусами гепатитів, зокрема HBV, HCV, до кінця не в’яснена.

Гепатит, етіологічно зв'язаний із вірусом SEN-V, про який вперше заговорили зовсім недавно (1999), епідеміологічно є подібним гепатитам, які передаються парентерально (B, C, D). Можливо, SEN-V є відповідальним за нерозшифровані випадки спалахів гострого і хронічного гепатиту.

ПТГ, пов'язаний з інфікуванням цитомегаловірусом (CMV), в структурі ПТГ займає декілька відсотків. Його питома вага зростає у імунокомпроментованих пацієнтів. CMV має здатність персистувати у тканинах і лейкоцитах протягом декількох років після первинного інфікування. Кров, яка не має анти-CMV антитіл не несе в собі ризику інфікування CMV. У реципієнтів, які мають розлади імунітету, приєднання CMV-інфекції призводить до тяжких наслідків з ураженням внутрішніх органів, розвитку ПТГ CMV, часто з летальними наслідками. Тому для пацієнтів із ознаками імунодефіцитних станів слід застосовувати гемотрансфузійні середовища тільки від CMV-негативних донорів.

Кров практично будь-якого донора, що інфікований збудником вірусного гепатиту (навіть A, E, F) на стадії інфікування, що супроводжується вірусемією, може стати джерелом зараження реципієнта.

У випадках ПТГ інкубаційний період по відношенню до аналогічного у разі інфікування за основним шляхом передачі, скорочується.

При захворюванні на ПТГ реєструється весь спектр клінічних проявів, що характерні для перебігу відповідних гепатитів B, C, D, G, TT, CMV. Особливостями клініки ПТГ називають їх в'ялий субклінічний перебіг, настирливопрогресуючий характер, велику частоту трансформації в цироз та онкологічні захворювання (гепатокарцинома).

Заходами профілактики по запобіганню ПТГ є ретельне додержання інструкцій з обстеження донорів крові та її компонентів і медперсоналу на предмет носійства вірусів, що викликають гепатити, дотримання правил заготовки, обстеження та зберігання гемотрансфузійних засобів тощо. Методом специфічної профілактики ПТГ є вакцинація персоналу установ служби крові, донорів, реципієнтів, медперсоналу відділень гемодіалізу та тих, що

застосовують гемотрансфузії, як метод лікування. На сьогодні розроблено чіткі схеми профілактики вірусного гепатиту В. ВООЗ оголосила програму ліквідації ВГВ на Земній кулі до 2010 року, але дане завдання не було вирішене. Вакцинацію здійснюють вакцинами, що дозволені до застосування МОЗ України. Вакцинація проводиться за відповідними схемами.

Наступною проблемою в трансфузіології є поширеність ВІЛ/СНІДу серед донороспроможного населення [1,7,9]. Рада безпеки Європи визначила СНІД, поширеність якого набула характеру пандемії, як загрозу для безпеки людства. В 1981 році офіційно було повідомлено про появу нового захворювання, що отримало назву “синдром набутого імунodefіциту людини” або СНІД (англ. AIDS – The Acquired Immune Deficiency Syndrome). На сьогодні виділено та ідентифіковано два типи вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ-1 та ВІЛ-2), які мають відмінності у геномах та антигенній структурі білків. ВІЛ-1 є причиною теперішньої пандемії ВІЛ/СНІДу у світі, а ВІЛ-2 основною причиною ВІЛ-інфекції та СНІДу в 15 країнах Західної Африки. Щодня у світі інфікується близько 16 тис. осіб, причому половина із них – у віці 14-25 років. В Європі основне поширення ВІЛ/СНІД пов’язують із статевими (гомо-, бі- та гетеросексуальними) стосунками, ін’єкційним вживанням наркотиків. Україна за темпами росту кількості інфікованих займає провідне місце у Східній Європі. Середній показник розповсюдження ВІЛ у нашій державі становить 68,8 на 100000 мешканців, а в Дніпропетровській, Донецькій, Миколаївській та Одеській областях він перевищує середній рівень у 2 і більше разів. Особливістю ВІЛ-інфекції є здатність збудника довгий час (8-12 років і більше) перебувати в організмі людини без прояву маніфестних форм хвороби.

Згідно Класифікації вірусів людини та тварин, що затверджена за матеріалами доповіді VI Міжнародного комітету з таксономії вірусів, віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 віднесені до родини Retroviridae, роду Lentivirus. Віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 є першими представниками лентівірусів, які спричинили захворювання у людини. Віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 є РНК-місткими ретровірусами, що мають складну будову. Вони мають відмінності у своїх геномах та в антигенній

структурі білків. Обидва віруси мають сферичну форму, діаметр їх становить 100-120 нм. Віруси мають зовнішню гліколіпідну двошарову оболонку, що має 72 виступи, які утворені глікопротеїнами gp120 та gp41. Глікопротеїн gp120 має молекулярну масу 120 кДа і структурно пов'язаний нетривкими зв'язками із іншим білком gp41, що має молекулярну масу 41 кДа. Останній може легко відриватися від зовнішньої оболонки і вільно циркулювати у крові викликаючи негативні наслідки. Під зовнішньою оболонкою вірусів розташований матриксний білок p17, що має молекулярну масу 17 кДа. Він формує матриксну оболонку вірусів. У серцевині вірусної частки розміщений нуклеокапсид, що формує ядро вірусу. Основним білком, що формує нуклеокапсид у ВІЛ-1 є протеїн p24/25, а у ВІЛ-2 - протеїн p26. У середині нуклеокапсиду знаходиться вірусний геном, що представлений: двома самостійними молекулами РНК, молекулами зворотної транскриптази, інтегрази, протеази та рибонуклеази Н. До складу вірусів входять і інші білки. Їх поділяють на структурні та регуляторні. До структурних протеїнів у ВІЛ-1 належать: білки оболонки, що кодуються геном env-gp120, gp160 і gp41, білки серцевини, що кодуються геном gag-p24/25, p17, p55, а також білки-ензими, що кодуються геном pol-p66, p51, p3, p11. До структурних протеїнів у ВІЛ-2 належать: білки оболонки, що кодуються геном env-gp140, gp105 і gp36, білки серцевини, що кодуються геном gag-p56, p26, p18, а також білки-ензими, що кодуються геном pol-p68, p53, p34, p10. Регуляторні білки у вірусах ВІЛ-1 та ВІЛ-2 виконують різноманітні регуляторні функції протягом життєвого циклу вірусу, гальмують або активують процеси транскрипції. Геном ВІЛ представлений двома самостійними одонитковими молекулами РНК, кожна із яких має 9 генів: три основні та шість – регуляторних. Окрім цього, геном ВІЛ може бути у вигляді ДНК, що у процесі репродукції вірусу в клітині хазяїна синтезується на матричній віріонній РНК за участю зворотної транскриптази і у подальшому вбудовується в ДНК-геном клітини-хазяїна. Таку форму існування ВІЛ називають ДНК-провірусом [216,219].

ВІЛ є термолабільними не стійкими до дії фізико-хімічних чинників довкілля. При температурі 80-100⁰С вірус повністю інактивується протягом 1-5 хв., а прогрівання при 56⁰С протягом 30 хв. зменшує його інфекційну активність у 100 разів. Вірус руйнується і знешкоджується всіма дезінфекційними розчинами, зокрема 6% розчином перекису водню та 2% розчином глютаральдегіду протягом 30 хв. ВІЛ є стійким до дії іонізуючого випромінення та заморожування.

В організм людини ВІЛ потрапляє, в основному, трьома шляхами: статевим, парентеральним та вертикальним (від інфікованої матері до дитини). Клітини, що інфікуються ВІЛ, повинні мати на своїй поверхні CD4+ рецептор. Білок розпізнавання та прикріплення gp120 вступає у взаємодію з CD4+ рецептором цитолемі клітини. CD4-рецептори є на поверхні Т4-лімфоцитів (хелпери/індуктори), моноцитів/макрофагів та деяких інших клітин тканин організму. Головними мішенями для ВІЛ є Т4-лімфоцити та моноцити/макрофаги, оскільки названі клітини несуть на своїй поверхні, в середньому, відповідно 7000 та 200 молекул CD4+. ВІЛ характеризується не тільки тропністю до означених клітин крові, а і нейротропністю. Він легко проникає у клітини мозку – астроцити та нейрони.

На сьогодні виділяють п'ять способів проникнення ВІЛ у клітини-мішені. Перший полягає у тому, що вірусний білок gp120 з'єднавшись із специфічним рецептором CD4 клітини-мішені, утворює комплекс на її поверхні разом з вірусним білком gp41 та відповідним рецептором злиття (fusion receptor). Після злиття мембран клітини та вірусу вірусна РНК проникає у клітину і тим самим забезпечує подальший перебіг інфекційного процесу. Другий спосіб проникнення ВІЛ у клітину-мішень може здійснюватися опосередковано через рецепцію комплексу ВІЛ з противірусними антитілами та клітинним рецептором для Fc-фрагмента молекули імуноглобулінів. Цей шлях забезпечує проникнення геному ВІЛ без його оболонки або денатурованою оболонкою. Означеним шляхом можуть інфікуватися клітини не тільки за допомогою Fc-фрагментів молекул Ig, а і за допомогою різноманітних ауто- та алоантитіл проти тканинних

антигенів людини. Третій спосіб інфікування клітин ВІЛ відбувається за участю псевдовірусів. Псевдовіруси – це вірусні частки, що побудовані із оболонки одного вірусу (наприклад, герпесвірусу), а геном представлений матеріалом іншого вірусу (наприклад, ВІЛ). Такі віруси легко інфікують свої клітини-мішені, наприклад, епітеліальні, а далі - в них вже відтворюється ВІЛ-інфекція. Четвертий механізм дозволяє ВІЛ інфікувати клітини, які не мають CD4+ рецепторів і є на сьогодні невивченим. П'ятий спосіб інфікування клітин ВІЛ здійснюється за допомогою утворення комплексу ВІЛ із імунним інтерфероном. Таким чином можуть інфікуватися клітини, що мають рецептори до інтерферону.

Після проникнення РНК ВІЛ у клітину-мішень відбуваються процеси активної репродукції ВІЛ. Цей процес триває 4-6 тижнів, після чого зменшується інтенсивність відтворення вірусу. В цей час переважна більшість вірусів переходить в латентний стан. Тривалість латентної стадії ВІЛ-інфекції у різних клітинах є неоднаковою. Продуктивна стадія розвитку ВІЛ-інфекції настає під впливом різноманітних факторів, зокрема, під дією збудників вірусних та бактеріальних інфекцій, стресів, змін гормонального статусу, опромінення ультрафіолетовим промінням тощо. Процеси репродукції ВІЛ у Т4-лімфоцитах супроводжується їх руйнуванням і виходом великої кількості новоутворених віріонів. Процес виходу здійснюється шляхом брунькування, супроводжується розриванням цитоплазматичної мембрани клітини-хазяїна та її загибеллю, що проявляється в перспективі, насамперед, формуванням Т4-клітинного імунодефіциту. Як наслідок – потерпає вся імунна система. Умовно-патогенна мікрофлора у ВІЛ-інфікованої людини виходить із-під контролю і виявляє свої патогенні властивості. Виникають опортуністичні інфекції та інвазії. Пригнічення кілерної функції системи імунітету може супроводжуватися виникненням пухлин – лімфом, саркоми Капоші тощо.

Згідно класифікації ВООЗ у розвитку ВІЛ-інфекції/СНІДу виділяють п'ять стадій захворювання: 1) гострого захворювання; 2) безсимптомного носійства; 3) персистуючої генералізованої лімфаденопатії; 4) СНІД-асоційований комплекс; 5) СНІД [216,219,222].

Стадія гострого захворювання виникає після інкубаційного періоду, що може тривати від двох до шести тижнів. Госта стадія має місце у 15-50% ВІЛ-інфікованих, характеризується значним клінічним поліморфізмом. Це може бути грипоподібний синдром, гостра респіраторна інфекція, моноклеозоподібний синдром, поліаденопатія, висипки, що подібні до краснухи, гастроентерит, лихоманка, міалгії, артралгії тощо.

Стадія безсимптомного носійства ВІЛ-інфекції спостерігається протягом двох – десяти років. Ця стадія характеризується відсутністю специфічних клінічних проявів захворювання. ВІЛ-інфіковані ведуть звичайне життя, зокрема, статеве. В цей час інфікована людина є вірусоносієм та джерелом інфекції для інших осіб під час незахищених статевих контактів, інвазивних медичних втручань, реципієнтів крові тощо.

Стадія персистоючої генералізованої лімфаденопатії у 30% ВІЛ-інфікованих перебігає безсимптомно. Рідко, але вона може наставати одразу ж після стадії гострої ВІЛ-інфекції. У переважній більшості хворих спостерігають збільшення лімфатичних вузлів, які характеризують як м'які, не болючі, не спаяні з клітковиною. У подальшому вони зменшуються, щільнішають, але залишаються безболісними. У ряду пацієнтів спостерігається підвищення температури тіла, іноді до 39⁰С, пропасниця, гіпергідроз шкірних покривів. Хворі втрачають масу тіла, настає чітко озачене збільшення лімфатичних вузлів. Означена стадія триває декілька місяців і переходить в стадію СНІД-асоційованого комплексу.

Для стадії СНІД-асоційованого комплексу є характерною поява швидкої втомлюваності на фоні погіршення загального самопочуття. Тримається високою температура, що супроводжується пропасницею та сильним потовиділенням. З'являються ознаки ураження травного тракту кандидозом. В ротовій порожнині та слизових розвивається гіперплазія епітелію, виявляється мармуровість. Відмічаються спалахи герпетичної інфекції та піодермії, фурункули, карбункули шкіри. Кількість Т4-лімфоцитів стає меншою 400 в мм³ крові. Зменшується показник співвідношення Т4/Т8 –лімфоцитів, виникає

лімфопенія, тромбоцитопенія та анемія. Роста вміст IgA та IgG у сироватці крові та концентрація циркулюючих імунних комплексів.

Стадія СНІД характеризується зменшенням кількості Т4-лімфоцитів менше 200 в мм³ крові. Це є заключною стадією перебігу захворювання. Спостерігають опортуністичні грибкові та інфекційно-запальні ураження слизових травного тракту, серцево-судинної, нервової, дихальної та сечовидільної систем, органу зору. Найтиповішим є приєднання пневмоцистної пневмонії на фоні основного симптомокомплексу захворювання. На другому місці стоїть цитомегаловірусна пневмонія. У 10-15% хворих одночасно може спостерігатися пневмоцистна та цитомегаловірусна пневмонія з фульмінантним перебігом та летальними наслідками. Можуть спостерігатися грибкові ураження легень, туберкульоз, а також пневмонія викликана криптококами, токсоплазмами, аспергілами, стафілококами, пневмококами, кишечною паличкою тощо. Майже у 90% хворих на стадії СНІД відмічається ураження нервової системи з неврологічною симптоматикою, втратою зору, психо-емоційними розладами тощо. На фоні означеного можуть спостерігатися цитомегаловірусні, герпесвірусні, криптококові менінгіти, енцефаліти. Іноді мають місце абсцеси мозку викликані токсоплазмою тощо. У частини хворих виникають злоякісні пухлини – лімфоми, саркома Капоші тощо.

В Україні з 1987 року проводиться обов'язкова реєстрація всіх випадків ВІЛ-інфекції/СНІД. Наявність ВІЛ-інфекції/СНІД підтверджують виявленням антитіл до ВІЛ у сироватці крові за допомогою спеціальних тестів (ІФА, ІБ, РНІФ тощо), виявленням антигенів ВІЛ, позитивними результатами інших специфічних тестів. До ВІЛ-інфікованих відносять осіб з позитивними результатами лабораторного дослідження незалежно від присутності ознак клінічних проявів хвороби. СНІД є останньою маніфестною стадією ВІЛ-інфекції і у дорослої людини встановлюється за умови лабораторного підтвердження наявності ВІЛ-інфекції та одного і більше СНІД-індикаторних захворювань: кандидоз трахеї, бронхів, легенів чи стравоходу; кокцидіомікоз поширений або позалегеневий; криптококоз позалегеневий; криптоспоридіоз з діареєю, що

триває понад місяць; цитомегаловірусна інфекція у хворих віком понад місяць, що супроводжується ураженням внутрішніх органів; цитомегаловірусний ретиніт із втратою зору; герпетична інфекція із хронічними виразками, що не виліковується протягом місяця, або з ураженням бронхів, легень, стравоходу; гістоплазмоз, поширений або позалегеновий; ізоспоровоз з діареєю понад місяць; інфекції викликані *M. kansasii*, поширені або позалегенові; легеновий туберкульоз та його позалегенові форми ; інші захворювання спричинені мікобактеріями, поширені або позалегенові; пневмонія, що спричинена *P. carinii*; повторні пневмонії; прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія; сальмонельозна септицемія, що рецидивує; токсоплазмоз мозку; цервікальний рак; енцефалопатія, що пов'язана з ВІЛ; саркома Капоші; лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія у дітей до 13 років; лімфома Беркіта; лімфома імунобластна; лімфома мозку (первинна); синдром виснаження, обумовлений ВІЛ (схуднення, слім-хвороба).

Джерелом ВІЛ-інфекції/СНІДу є інфікована людина. В організмі такої особи ВІЛ або його антигени виявляються в усіх без винятку біологічних рідинах (кров, сеча, слина, слиз піхви, чоловіче сім'я, піт, сльози, грудне молоко, спинно-мозкова рідина, кров'янисті виділення у жінок інші біологічні рідини, що контаміновані кров'ю). Найбільші концентрації ВІЛ визначаються у крові, чоловічому сімені, грудному молоці, що має епідеміологічне значення. В інших біологічних рідинах концентрація вірусу є незначною. Зараження медичних працівників відбувається при контакті інфекційно небезпечних біологічних рідин, зокрема, крові, ВІЛ-інфікованого з пошкодженою шкірою, кон'юнктивою чи іншими слизовим оболонками працівника. Таку загрозу представляють маніпуляції під час інвазивних обстежень, взяття крові, оперативних втручань, лабораторних досліджень, лікарських маніпуляцій, проведенні гемотрансфузійної терапії тощо.

Віруси простого герпесу (*Herpesvirus hominis*) можуть передаватись трансфузійнотрансмісивним шляхом. В організмі людини вони викликають різноманітні інфекційні захворювання, що уражають слизові оболонки і шкірні

покриви, центральну нервову систему, а іноді і внутрішні органи. Існує два типи вірусу простого герпесу (ВПГ-1 та ВПГ-2). Віруси простого герпесу є дуже поширеними у популяції людей. Сероепідеміологічні дослідження показали, що понад 90% людей віком понад 40 років мають антитіла до вірусу простого герпеса. Антитіла до ВПГ-1 з віком виявляють менш часто, порівняно з антитілами до ВПГ-2, частота виявлення котрих корелює із статевою активністю.

Класичним шляхом проникнення вірусу простого герпеса в організм є слизові оболонки та ділянки травмованої шкіри. Передавання вірусу може відбуватися під час контакту з хворим, який має безсимптомний чи активний виразковий дефект, що супроводжується виділенням вірусу у зовнішнє середовище. Безсимптомне виділення ВПГ-1 із слиною відмічають у 2-9% дорослих та 5-8% дітей, а ВПГ-2 виділяють із статевих шляхів 0,3-5,4% чоловіків та 1,6-8% жінок. Віруси обох підтипів можуть викликати ураження статевих шляхів, ротової порожнини, шкіри обличчя. Клінічно ураження, що викликають ВПГ-1 та ВПГ-2 не відрізняються. Однак, частота наступних реактивацій інфекції залежить від анатомічної локалізації ураження та типу вірусу. Реактивація інфекції статевих шляхів, що викликана ВПГ-2, відбувається у два рази, а її рецидиви у 8-10 разів частіше, ніж при ураженні статевих шляхів ВПГ-1. Рецидиви ураження ротової порожнини та шкіри обличчя при ВПГ-1 бувають частіше, ніж при ВПГ-2.

Реплікація вірусу починається в клітинах епідерміса і власне шкіри. Незалежно від наявності клінічних проявів хвороби у місці проникнення відбувається реплікація вірусу у об'ємі, що достатній для його проникнення у чутливі та вегетативні нервові закінчення. Далі нуклеокапсид вірусу транспортується по аксону до тіла нервової клітини в ганглії. Відбувається реплікація вірусу в ганглії та оточуючих тканинах. Потім по еферентних шляхах, що представлені периферичними чутливими нервовими закінченнями, активний вірус мігрує і може викликати дисеміновані ураження шкіри. Поширення вірусу може здійснюватись і по слизовим оболонкам.

Виділяють наступні форми герпетичної інфекції: герпетичне ураження ротової порожнини і шкіри обличчя; герпетична інфекція статевих шляхів; герпетичний панарицій; герпетична інфекція очей; інфекційне ураження ВПГ-1 та ВПГ-2 центральної і периферичної нервової системи; ураження внутрішніх органів. Ураження внутрішніх органів є наслідком вірусемії. Можуть уражатися стравохід, легені, печінка. До рідкісних ускладнень герпетичної інфекції належать моноартикулярний артрит, некроз наднирникових залоз, ідіопатична тромбоцитопенія, гломерулонефрит. Дисемінація первинної герпетичної інфекції при вагітності (якщо інфікування відбулося в III триместрі) може закінчитися смертю матері та/або плода.

Вірус цитомегалії викликає цілий спектр патології – від інфекції, що перебігає субклінічно або синдрому мононуклеозу до генералізованої інфекції у осіб із ослабленим імунітетом. Вірус цитомегалії людини є одним із декількох споріднених видоспецифічних вірусів, що викликають подібні патологічні зміни у різних тварин. Всі ці захворювання супроводжуються утворенням характерних крупних клітин. Звідси і назва – цитомегаловірус (CMV). CMV є поширеним всюди. Понад 1% новонароджених вже інфіковані ним. Проживання разом великих груп людей та низький рівень гігієни полегшують поширення захворювання на ранніх його стадіях. Вірус може передаватись з грудним молоком, слиною, сім'яною рідиною тощо. CMV може знаходитися у випорожненнях та сечі. Можливе безсимптомне носійство CMV у сім'яній рідині та секреті шийки матки. Антитіла до CMV виявляють у 100% жінок-повій та сексуально активних чоловіків-гомосексуалістів. Трансфузії компонентів крові, що містять життєздатні лейкоцити може у 2-10% закінчуватися інфікуванням CMV. Будучи один раз інфікованою, людина залишається вірусоносієм протягом усього життя. Причиною вродженої цитомегаловірусної інфекції може слугувати первинна інфекція або реактивація вірусу у матері. Виникнення первинної інфекції у пубертатному чи юнацькому віці супроводжується виразною реакцією Т-лімфоцитів, що проявляється синдромом мононуклеозу, клініка якого подібна до того, що викликається вірусом

Ебштейна-Барр. Після проникнення в організм, CMV викликає клінічно явну картину захворювання або інфекцію із безсимптомним перебігом. Локалізація вірусу, що персистує, точно не встановлена. Вірогідно, що місцями персистенції можуть бути клітини крові, тканини різних органів, оскільки є можливим інфікування під час гемотрансфузії та трансплантації органів.

Клінічними проявами CMV-інфекції можуть бути: цитомегаловірусний мононуклеоз; цитомегаловірусна інфекція у хворих із ослабленим імунітетом (CMV-пневмонія, CMV ураження травного тракту – гепатит, холецистит, ентероколіт, CMV-менінгоенцефаліт, CMV-ретиніт тощо), генералізована форма інфекції. Остання є потенційно смертельною, як правило супроводжується стійкою вірусемією, панцитопенією, гіпотензією, геморагічними проявами та ураженням декількох органів.

Специфічна профілактика CMV-інфекції відсутня. Як профілактичну міру можна рекомендувати використання у трансфузійній терапії компонентів крові CMV-негативних донорів.

Вірус Ебштейна-Барр (EBV) – є В-лімфотропним вірусом людини, що відноситься до групи вірусів герпесу. Поширений всюди. При первинному інфікуванні у дітей інфекція перебігає, як правило, субклінічно. У 25-70% підлітків та дорослих, які інфікувалися вперше, виникає синдром інфекційного мононуклеозу, що характеризується наявністю лихоманки, лімфаденопатії, фарингіта, транзиторною появою гетерофільних антитіл та атипівних лімфоцитів. Вірус може служити причиною виникнення ряду злоякісних пухлин, зокрема карциноми носоглотки та В-клітинних лімфом.

Передається вірус, в основному, із слиною. Якщо EBV попадає в організм із слиною, то первинним місцем його реплікації є ротоглотка. В-лімфоцити здатні підтримувати продуктивну інфекцію, що викликана EBV, і є єдиними із відомих на сьогодні клітинами, які мають поверхневі рецептори для даного вірусу. Останніми дослідженнями продемонстровано наявність EBV в епітеліальних клітинах хворих на інфекційний мононуклеоз. Можливим є гемотрансмісивний шлях передачі. До закінчення пубертатного періоду більшість осіб є

серопозитивними. В докiлля вiрус видiляється iз носоглотки протягом 18 мiсяцiв пiсля iнфiкування, а у серопозитивних осiб – протягом усього життя. Через 18-24 години пiсля проникнення вiруса через CD3d-рецептори, ядернi антигени вiрусу EBV уже виявляються в ядрах В-лiмфоцитiв. На мембранах В-лiмфоцитiв, що iнфiкованi EBV, появляються лiмфоцит-детерминованi мембраннi антигени, якi здатнi виступати у якостi мiшеней при формуванні реакцiї клiтинного iмунiтету стосовно EBV-iнфiкованих В-лiмфоцитiв. Iмморталiзованi В-лiмфоцити здатнi продукувати iмуноглобулiни пiд дiєю полiклональної стимуляцiї EBV. Данi антитiла можуть виконувати роль медiаторiв у виникненнi рiзноманiтних ускладнень iнфекцiйного мононуклеозу. Пiсля iнкубацiйного перiоду, що триває 4-8 тижнiв, з'являються продромальнi симптоми – ломота, слабкiсть, зниження апетиту, субфебрилитет. За кiлька днiв поспiль приєднуються фарингiт, лихоманка (у 90% хворих), лiмфаденопатiя. При неускладненому перебізi iнфекцiйного мононуклеозу явища фарингiта проходять через 7-10 днiв, температура нормалiзується на 10-14 день, але може спостерiгатися i дещо довше, Тривалiсть лiмфаденопатiї близько 3 тижнiв. Захворювання може супроводжуватися гризими ускладненнями. Це гематологiчнi ускладнення: аутоiмунна гемолiтична анемiя, тромбоцитопенiя, гранулоцитопенiя, розрив селезiнки; неврологiчнi: енцефалiт, паралiч черепних нервiв, зокрема паралiч Белла, менiнгоенцефалiт, синдром Гiйєна-Барре, судоми, множинний мононеврит, поперековий мiєлiт, психози; кардiологiчнi: перикардит, мiокардит; легеневi: iнтерстицiальний пневмонiт, обструктивний синдром; з боку печiнки – гепатит. Залишається дискусiйною роль EBV у онкогенезi та виникненнi пухлин i злоякiсних новоутворень. Доказаною є його патогенетична роль у виникненнi лiмфоми Беркiтта, анапластичної карциноми носоглотки, лiмфатичних лiмфом тощо.

T-лiмфотропнi вiруси людини I та II типiв (HLTV-I, II) можуть викликати ураження центральної нервової системи та злоякiснi захворювання системи кровi. У США введений обов'язковий скринiнг анти- HLTV-I, II-антитiл у донорiв. Ендемiчними районами є Карибський басейн, Африка, узбережжя

Тихого океану, Японія, Адріатичне узбережжя. У ендемічних районах інфікованість населення сягає до 15%.

Інфекції, що викликають поліовіруси, віруси Коксакі та ЕСНО. Поліовіруси мають виразний тропізм до центральної нервової системи, легко проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр. У подавляючій кількості випадків (90%) інфекція перебігає субклінічно або в легкій формі. Захворювання перебігає як абортівний поліомієліт, абортівний поліомієліт з септичним менінгітом чи паралітичний поліомієліт. Особливості клінічного перебігу роблять можливим гемотрансмісивний шлях передавання інфекції.

Віруси Коксакі та ЕСНО також є поширеними всюди. Основні риси їх епідеміології та патогенезу подібні до таких у поліовірусів. Однак, на відміну від останніх, у них значно більша тенденція вражати оболонки мозку, а у ряді випадків і мозок. Наслідки інфікування вірусами Коксакі та ЕСНО досить різноманітні і лише частково залежать від підгрупи та серотипу віруса. До 60% випадків інфекції перебігає субклінічно. Інфекції, що обумовлені вірусами Коксакі та ЕСНО, клінічно можуть проявлятися асептичним менінгітом, енцефалітом, поліомієлітоподібним захворюванням, мозочковою атаксією, генералізованою хворобою новонароджених, екзантемою та енантемою, перикардитом, міокардитом, епідемічною міалгією, орхітом, кон'юнктивітом тощо.

Арбовіруси – це віруси, які зберігаються у довкіллі головним чином завдяки біологічному поширенню через кровосмоктуючих комах між сприйнятливими хребетними хазяїнами: розмножуються викликаючи вірусемію у хребетних, розмножуються у тканинах комах і проникають в організм нового хазяїна при укусах комах після того як пройшли період зовнішньої інкубації. На сьогодні понад 250 антигенно різноманітних “арбовірусів” згруповані у п'ять сімейств. Геном подавляючої більшості із них представлений односпіральною РНК. Поширені дані віруси практично у всіх географічних зонах, за винятком полярних регіонів. Більшість “арбовірусних” інфекцій перебігає безсимптомно. У разі виникнення захворювання, клінічна картина варіює як за ознаками

подавляючого синдрому, так і за тяжкістю його проявів. Частіше захворювання закінчується самостійно і характеризується пропасницею, головним болем, міалгією та слабкістю. Як самостійна ознака може мати місце лімфаденопатія. “Арбовіруси” частіше викликають три основні клінічні синдроми: артралгію – артрит (наприклад, вірус Майяро, вірус денге, вірус лихоманки Західного Нілу, вірус лімфоцитарного хорінгоменінгіту тощо), енцефаліт – асептичний менінгіт (наприклад, вірус Кемерово, вірус західного енцефаліту коней, вірус японського енцефаліту, вірус омської геморагічної лихоманки, вірус російського весняно-літнього енцефаліту, вірус флеботомної лихоманки, вірус Ріфт-Валлі, вірус лімфоцитарного хорінгоменінгіту тощо), геморагічні захворювання (вірус жовтої лихоманки денге, вірус омської геморагічної лихоманки, вірус Ебола, вірус Марбург, вірус Ласса, вірус Хантаан, вірус конго-кримської геморагічної лихоманки, вірус Мачупо тощо).

Специфічною особливістю ряду представників “арбовірусів”, зокрема, ареновірусів (наприклад, вірус Мачупо, вірус лімфоцитарного хорінгоменінгіту тощо) є їх здатність викликати в організмі хазяїна інфекцію, що персистує. Таким чином формується резервуар вірусу, причому у організмі це може не супроводжуватись ознаками інфікування та імунної відповіді. Ця група вірусів може розглядатись як така, що має значення для гемотранссузійної безпеки.

Сифіліс. Перше повідомлення про випадок зараження сифілісом при переливанні крові було зроблено J.F. Fordyce в 1915 р. Серологічні дослідження при участі у донорстві дозволяють упередити передавання сифілісу, але за винятком інкубаційного періоду та перших трьох тижнів первинного періоду, крім ще, за звичай, серологічні тести (мікроагрегація преципітації, реакція зв'язування комплемента), що застосовуються при скринінгових дослідженнях є негативними. Установлено, що трепонема (*Treponema pallidum*) зберігає життєздатність в донорській крові до 4 діб. В останні роки спостерігається підвищення захворюваності на сифіліс у популяції, що неминуче відбивається на інфікованості донорспроможного контингенту. За даними статистики, у Москві кров в первинному серонегативному періоді в 1994 р. здали 0,19% платних та

0,07% безплатних донорів. Реально зростає загроза збільшення числа гемотрансмісивного шляху передавання сифілісу. Питання участі у донорстві осіб, що хворіли у минулому на сифіліс, активно дискутуються серед трансфузіологів. Нагальною є потреба створення єдиного державного реєстру донорів і контролю за захворюваністю серед них.

Інше захворювання, що також викликається трепоневою (*Treponema pertense*) є фрамбезія. Даний вид трепонем є поширеним на Африканському континенті, в той час як *Treponema pallidum* є більш поширеною в Європі та Америці. Збудники відрізняються серологічними характеристиками, але для них властиві спільні закономірності епідеміологічного процесу.

Риккетсії – це облігатні внутрішньоклітинні паразити, що за розмірами рівні бактеріям і виглядають при мікроскопічному дослідженні як поліморфні кокові бактерії. Патогенні для людини риккетсії здатні розмножуватися в одному або кількох видах членистоногих, організмі людини та тварин. Для риккетсій є характерним циклічний розвиток, який включає комаху як переносчика і тварину як резервуар. Людина не відіграє суттєвої ролі в цьому циклі. Інфікування відбувається через шкіру (укуси кліщів, блох, вошей) або дихальні шляхи. До риккетсіозів належать група плямистих лихоманок (плямиста лихоманка Скалистих гір, марсельська лихоманка, північноазіатський кліщовий риккетсіоз, везикульозний риккетсіоз тощо), група тифів (ендемичний або блошиний, епідемічний або сипний, хвороба Брілла, лихоманка цуцугамуші тощо) та інші (Ку-лихоманка, окопна лихоманка тощо). Можливим є гемотрансмісивний шлях передавання цих інфекцій.

Основні зміни при означених захворюваннях відбуваються в судинах, в результаті чого настає набряк, проліферація та дегенерація ендотеліальних клітин, що часто супроводжується тромбоутворенням. У м'язевому шарі артеріол також спостерігають набряк та фібриноїдні зміни. Адвентиційна оболонка судин інфільтрується мононуклеарними лейкоцитами, лімфоцитами та плазматичними клітинами. Інтерстиціальний міокардит є характерним для всіх

захворювань. Можуть виникати мікроінфаркти головного мозку та серцевого м'яза, риккетсіозний пневмоніт тощо.

Наразі паразитарні хвороби, такі як малярія, трипаносомози, лейшманіози, шистосомози і філяріози слід розглядати як актуальну проблему в трансфузіології. За останні роки в силу ряду причин технічного, соціального, економічного характеру відбулося різке підвищення поширеності деяких із означених захворювань, зокрема, малярії.

Малярія – це протозойне захворювання, що передається від людини до людини через укуси комарів роду *Anopheles*, супроводжується лихоманкою, пропасницею, спленомегалією, анемією та характеризується хронічним рецидивуючим перебігом. В США і Європі щорічно реєструється декілька тисяч завозних випадків малярії у осіб, що прибувають із ендемічних районів. Збудниками малярії є простійші роду *Plasmodium*. Для людини є патогенними *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, *P.falciparum*. Інкубаційний період при триденній і тропічній малярії складає 10-14 днів, а при чотириденній – від 8 днів до 6 тижнів. В патофізіології захворювання важливе місце займає інвазіювання, розмноження, ушкодження та руйнування еритроцитів паразитами, місцеві та системні порушення кровообігу та пов'язані з цим метаболічні зміни. Для діагностики малярії важливим є ретельно зібраний анамнез у хворого на лихоманку. На другому тижні розвивається спленомегалія. Збільшення кількості лейкоцитів не є властивим для малярії. Діагноз малярії підтверджують виявленням малярійних плазмодіїв в еритроцитах (застосовують метод товстої краплі). У світі продовжують реєструватись випадки посттрансфузійної малярії, тому слід ретельно дотримуватись правил допуску до донорства осіб, що були у відрядженнях до тропічних країн.

Трипаносоми – це поліморфні джгутикові простійші, що мають стадійні зміни при зміні хазяїна – хребетного і безхребетного.

Африканський трипаносомоз або сонна хвороба викликається, в основному, джгутиковим паразитом *Trypanosoma brucei*, а також *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma brucei brucei*.

Переносником є муха цеце. Захворювання характеризується гострою лихоманкою, лімфаденопатією та приєднанням хронічного менінгоенцефаліту. Збудник тривалий час здатний циркулювати у крові інфікованого не даючи про себе знати. Дане захворювання є проблемою як гемотрансмісивна інфекція для країн Африканського континенту.

Американський трипаносомоз (хвороба Шагаса) – інфекція, що викликається *Trypanosoma cruzi*, характеризується тривалим латентним періодом (іноді десятиліття), гострим іноді безсимптомним перебігом та тривалим повільним розвитком хронічних уражень міокарду та травного тракту. Хвороба Шагаса зустрічається в країнах Латинської Америки та Мексиці. Переносником є клопи редувіди. Клінічні прояви бувають у 30% інфікованих. У хворих клінічно спостерігається лихоманка, генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, а іноді – специфічний набряк обличчя та туловища. Із пізніх клінічних проявів інфекції слід назвати ураження серцево-судинної системи, тромбоемболічні ускладнення, мегаколон, мегаезофагус, неврологічні прояви – розумове відставання та мозочкові симптоми. Діагностика основана на виявленні трипаносом у крові хворого та позитивних результатах серологічних реакцій. Ефективних способів лікування на сьогодні не існує. В ендемічних районах установи, що займаються заготівлею крові або застосовують гемотрансфузії як метод лікування, проводять скринінгові обстеження крові на наявність трипаносом.

Токсоплазмоз у деякій мірі може являти певну небезпеку при гемотрансфузіях. Викликається облигатними внутрішньоклітинними простійшими *Toxoplasma gondii*. Токсоплазми відносяться до кокцидій і зустрічаються у трьох формах: тахізоїт, циста, ооциста. Тахізоїти паразитують у будь-яких клітинах ссавців, за винятком безядерних еритроцитів. На означеній стадії можливе передавання із компонентами крові від донора до реципієнта.

Бабезіоз є захворюванням, що відоме із біблейських часів у диких та домашніх тварин. Викликається простійшими із роду *Babesia*. Бабезії передаються кліщами, розмножуються в еритроцитах, викликають гостру

лихоманку, гемолітичну анемію з гемоглобінурією. Вперше у людини захворювання описано в Югославії (1957). На сьогодні описано понад 200 випадків захворювання на бабезіоз. У людини бабезіоз викликають *Babesia bovis*, *Babesia divergens*, *Babesia microti*. Захворювання перебігає важко і у ряді випадків закінчується летально. У ряду хворих відмічено персистуюче носійство збудника і троє з них служили причиною трансфузійної інфекції.

Існує цілий ряд гельмінтозів, що можуть передаватись через кров, оскільки самі гельмінти або їх личинки присутні у периферичній крові. Коротко охарактеризуємо деякі із них.

Філяріози – група гельмінтозів, що викликаються ниткоподібними нематодами надсімейства *Filaroidea*. Гельмінти локалізуються в лімфатичних вузлах, підшкірних і глибоких тканинах. Живородячі самки виділяють мікрофілярії в кров або підшкірні тканини, де вони знаходяться до тих пір, поки не будуть захоплені кровосмоктальними членистоногими, де вони трансформуються у ниткоподібні личинки, якими заражають нового хазяїна членистоногі під час укусу.

Шистосомози - група гельмінтозів, що викликається гельмінтами роду *Schistosoma*. Дорослі особи гельмінтів паразитують у венулах сечовивідних шляхів. За приблизними даними, близько 200 млн. осіб у світі є інфікованими цими гельмінтами.

Пріони, як новий клас гемотрансмісивних інфекцій [229,231]. Відкриття нових патогенних агентів призводить до розширення переліку гемотрансмісивних інфекцій. Пріони – є білковоподібними інфекційними частинками дуже малого розміру. Поняття “пріон” запропоновано в 1982 р. Stanley Prusiner. Пріони не мають нуклеїнових кислот і складаються із пріонового протеїна (PrP), що має молекулярну масу 33-35 kD та складається із 250-260 амінокислот, частина із яких формує N-термінальний сигнальний пептид. Структурні та функціональні відмінності ізоформ пріонного білка, що кодується геномом хазяїна, пов'язують з участю в посттрансляційній модифікації (альфа-ланцюг трансформується в бета-ланцюг) специфічних

неорганічних молекул. Анормальна ізоформа PrP^{Sc}, на відміну від нормальної PrP^C, здатна утворювати агрегати пріонних молекул – амілоїдні фібрили. Їх накопичення супроводжується дегенерацією нейронів та проліферацією астроцитів центральної нервової системи, що обумовлює зміни сірої речовини мозку (губкоподібна структура). Структура патологічної форми пріонового білка обумовлює такі важливі для трансфузійної медицини обставини: відсутність гуморальної відповіді на “власний” білок організму (як наслідок відсутність специфічних антитіл у сироватці) та розмноження або репродукції патогенного агента. Важливим моментом є факт, що після перорального чи парентерального інфікування пріонами, відбувається фаза пріонемії, яка супроводжується накопиченням пріонів в мононуклеарних фагоцитах та лімфоцитах та поширенням пріонів у циркуляторному руслі. Значущою є обставина, що інфекційність крові при пріонемії набувається задовго до появи клінічних ознак хвороби. Передавання пріонів із компонентами крові продемонстрована в 1998 р. в експериментах на тваринах. До захворювань, що викликаються пріонами на сьогодні віднесені: куру (хвороба людодів, які вживають в їжу головний мозок), хвороба Крейтцфельда-Якоба, синдром Герштманна-Штраусслера-Шейнкера, сімейне фатальне безсоння, аміотрофічний лейкоспонгіоз, синдром Альперса тощо. Означені захворювання характеризуються тривалим (від 1 до 30 років) інкубаційним періодом, повільно прогресуючим перебігом, суттєвими порушеннями нервової системи, відсутністю імунологічної відповіді та ознак інфекційного процесу, летальними наслідками. Слід підкреслити головну роль В-лімфоцитів у процесі нейроінвазування пріонами. Діагноз інфікування пріонами є можливим лише при гістологічному дослідженні препаратів головного мозку або при глікотипуванні PrP методом вестерн-блота зразків лімфоїдної тканини. Існує думка, що для профілактики передавання пріонів з компонентами крові слід виключати із числа донорів осіб понад 45-50 років, які є потенційно небезпечними стосовно можливості мати пріони у тканинах.

Як видно із наведеного короткого огляду структури ТТЗ, вони є досить значною проблемою для закладів служби крові у всьому світі [219,227,232].

Профілактика ТТЗ. Профілактика – це система заходів на запобігання виникнення захворювань серед населення. Вона включає проведення не тільки відповідних медичних, а, насамперед, загальнодержавних оздоровлюючих заходів: оздоровлення довкілля, умов праці та побуту, житлове будівництво, комунальний благоустрій, підвищення матеріального добробуту, доступність медичної допомоги, безплатне донорство, забезпечення наркоманів разовими шприцами, лікувальних установ достатньою кількістю разового медичного інструментарія, дезінфікантів, захистного одягу тощо [222,224,225].

Серед медичних заходів суттєве значення для запобігання виникнення та поширення ТТЗ має санітарна освіта та підвищення санітарно-гігієнічного рівня населення, насамперед, донорів. Донори повинні бути добре інформованими про ТТЗ, їх збудників, шляхи передачі і поширення, клініку та профілактику.

Медичний персонал відділень заготовки крові, виїзних бригад повинен бути добре підготовленим з питань ТТЗ, інформованим про санітарно епідеміологічну обстановку в установі, де планується проведення “Дня донора”. Основним завданням виїзної бригади чи спеціалістів відділення заготовки крові при підготовці до процедури забору крові є ретельне медичне обстеження донорів. Всіх осіб із мікросимптоматикою можливих інфекційних захворювань негайно вилучають із числа потенційних донорів. Медичний огляд та індивідуальна співбесіда з донором повинні бути спрямовані на виявлення характерних ознак гемотрансмісивних та інфекційних захворювань.

Наявність в колективі де планується “День донора” поодиноких випадків захворювання грипом та гострими респіраторними захворюваннями не є протипоказанням для його проведення.

При бактеріальній дизентерії ризик передачі інфекційного агента через кров від донора до реципієнта є практично виключений, а тому навіть при наявності поодиноких випадків цього захворювання у колективі, протипоказань по цьому захворюванню до заготовки крові від практично здорових осіб - немає.

При заготовці крові у колективах, де зареєстровані поодинокі випадки захворювання на гепатит А, слід організувати дослідження сечі потенційних

донорів на уробіліноген. При гепатиті А вірусемія виникає в кінці інкубаційного періоду і в перші дні жовтяниці, як правило, зникаючи до моменту клінічного видужання, а хронічна вірусемія не спостерігається.

Особлива пильність необхідна проявляється при захворюванні у колективах гепатитами В, С, D, G. Слід пам'ятати, що є можливим їх асимптоматичний перебіг. З метою профілактики посттрансфузійних вірусних гепатитів із числа донорів виключають осіб з наявністю диспептичного, артралгічного, астено-вегетативного та грипоподібного синдромів.

Особи, що переохворіли на гострі респіраторні захворювання грип, дизентерію, можуть бути залученими до донорства не раніше, ніж через місяць після повного клінічного видужання.

1. Система заходів спрямованих на джерело інфекції:

Джерелом інфекції при ТТЗ є хворі та здорові носії. Якщо джерелом інфекції є хвора людина, то необхідно ряд заходів по ізоляції її, якщо вона може бути небезпечною для оточуючих. Багато в чому вирішення цього питання залежить від своєчасного звернення хворого (або його виявлення) та від правильності діагноза, який іноді встановити непросто.

Всі інфекційні хворі підлягають обов'язковій реєстрації. На кожний випадок захворювання заповнюється екстренне повідомлення, яке негайно направляють в санітарно-епідеміологічну станцію. Намагаються виявити контактуючих з хворим та тих, що захворіли. Джерелом інфекції, як відомо можуть бути і здорові носії, тому виявлення їх є відповідальним завданням. Виявлені здорові носії, обслуговуючий персонал із стертими субклінічними формами інфекцій підлягають обстеженню, в разі необхідності – ізоляції та лікуванню.

2. Система заходів спрямованих на заходи залежно від особливостей поширення конкретного захворювання повинні бути строго спеціалізованими. Система заходів вирішується епідеміологами та лікарями інфекціоністами. При гемотрансмисивних інфекціях збудники локалізуються в кровоносній, лімфатичній системах та органах улюбленої локалізації і передача інфекції здійснюється при перемиванні крові, необережному поводженні з нею, під час

медичних маніпуляцій, що супроводжуються порушенням цільності шкіри тканин, особливо за участю голок, ріжучих інструментів, тощо. Протиепідемічні заходи повинні бути спрямовані на ретельне обстеження донорів, медичного персоналу, що забезпечує забор крові та гемотрансфузії, організацію централізованого автоклавування медичного інструментарію, що повторно використовується та впровадження одноразових інструментів та засобів забору та переливання крові, шприців, оглядових інструментів, тощо. Велике значення повинно приділятися використанню медичним персоналом захисного одягу з дотриманням правил безпеки з потенційно біологічно небезпечними матеріалами. Таким чином, встановлення механізму передачі інфекції та усунення шляхів її передачі займає важливе значення в комплексі протиепідеміологічних заходів.

4.3 Геоепідеміологія окремих захворювань населення Сумської області (Україна)

Сучасний стан захворюваності населення як України, так і Сумської області зокрема, викликає занепокоєння не лише у медиків, а й у біологів, екологів, економістів, географів, соціологів та фахівців іншого профілю. Загальновідомо, що стан здоров'я населення будь-якої території залежить від багатьох факторів, зокрема від соціально-економічної ситуації, рівня медичного обслуговування, екологічної ситуації тощо. Сукупність всіх цих факторів за останні роки призвела до зростання деяких нозологій в Сумській області, що негативно позначиться в майбутньому на демографічній, соціальній та економічній ситуації у регіоні. Тому вивчення територіальних відмінностей захворюваності населення має важливе значення для розробки шляхів удосконалення організації медичної допомоги населенню.

Структура захворюваності населення Сумської області в цілому відображає загальноукраїнські тенденції. У структурі поширеності хвороб, серед населення регіону перше місце посідають хвороби системи кровообігу, друге місце – хвороби органів дихання, третє – хвороби органів травлення та розлади харчування. За рівнем первинної захворюваності лідерами є хвороби органів дихання, друге місце посідають захворювання системи кровообігу, на третьому місці знаходяться травми, отруєння та інші наслідки дії зовнішніх причин [235]. Зрозуміло, що саме на цих патологіях в основному зосереджена увага науковців. Однак, загальну медичну картину формують й інші захворювання, вивчення яких також є важливим аспектом при розробці стратегії розвитку регіональної системи охорони здоров'я. У даній роботі буде висвітлено результати дослідження хвороби сечостатевої системи, шкіри та підшкірної клітковини, а також хвороби вуха та соскоподібного відростка.

Вивчаючи загалом захворюваність і поширеність хвороб названих вище трьох груп серед жителів Сумської області протягом 2009-2019 рр., було

встановлено зростання їх поширеності на 0,91% та зниження первинної захворюваності на 5,31%.

Хвороби сечостатевої системи у структурі захворювань за поширеністю посідають 6 місце, а за первинною захворюваністю – 3 місце. Серед факторів, що спричиняють розповсюдження цих, варто виділити: низький рівень медоглядів, невпорядковане статеве життя, порушення правил самогігієни, самолікування хворих, відсутність кваліфікованих медичних працівників у сільській місцевості [236] тощо. Однак поширеність хвороб сечостатевої системи за період 2009-2019 рр. скоротилася на 0,47%, а первинна захворюваність – на 4,9% (рис. 1). У структурі поширеності хвороб сечостатевої системи 17,8% припадає на хвороби передміхурової залози, 16,9% – на інфекції нирок, на третьому місці знаходяться незапальні хвороби шийки матки – 13,8% від усіх нозологій цієї групи [236].

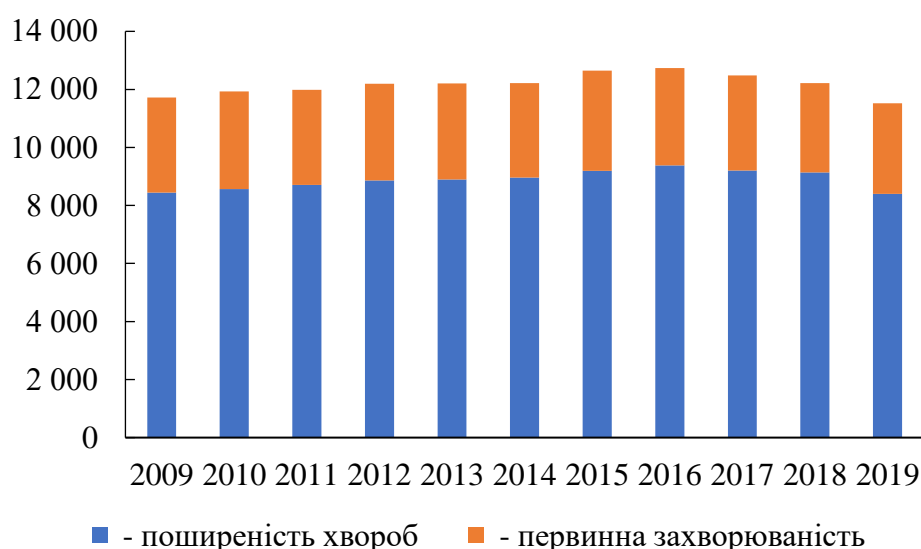


Рисунок 1. Динаміка первинної захворюваності та поширеності хвороб сечостатевої системи серед населення Сумської області протягом 2009-2019 років (випадків на 100 тис. населення)

За досліджуваній період у 9 районах області поширеність хвороб сечостатевої системи зросла, особливо серед мешканців Роменського (на 49,3%) та Буринського (на 22,57%) районів. Найбільше покращення ситуації зафіксоване у Сумському (скорочення на 25,13%) та Ямпільському (на 28,21%) районах. Первинна захворюваність даними патологіями зросла у 7 районах

області, а найбільше у м. Суми (на 10,89%) та Середино-Будському районі (на 19,23%). Натомість у більшості районів відзначається скорочення кількості вперше встановлених діагнозів захворювань сечостатевої системи, особливо серед жителів Липоводолинського (на 54,06%), Ямпільського (на 55,57%), Сумського (на 57,14%) та Великописарівського (на 64,52%) районів.

У 2019 р. найбільш поширені патології сечостатевої системи були серед мешканців Роменського (14 144,96), Конотопського (12 298,09), Буринського (11 819,61 випадків на 100 тис. осіб) районів. Найнижчі показники загальної захворюваності характерні для таких районів, як Глухівський (4 887,27), Великописарівський (4 441,88), Ямпільський (4 226,63) та Сумський (3 848,43 на 100 тис. населення).

За даними медичної статистики, у 2019 р. найбільше вперше встановлених діагнозів хвороб сечостатевої системи фіксувалися у м. Суми (4 583,58 випадків на 100 тис. населення), Кролевецькому (4 545,33), Конотопському (4 391,5) районах. Найменше у 2019 р. на хвороби сечостатевої системи захворіло населення Великописарівського (763,19) та Сумського (699,86 випадків на 100 тис. осіб) районів.

Хвороби шкіри та підшкірної клітковини за поширеністю серед населення знаходяться на 10 місці, а за первинною захворюваністю – на 4 місці.

До цих захворювань належить група хвороб, які характеризуються ураженням шкірного покриву, нігтів, волосся і видимих слизових оболонок організму. Етіологія хвороб шкіри різноманітна і може бути спричинена як екзогенними, так і ендогенними факторами. До чинників першої групи належать фізичні травми (пошкодження різними предметами, як тупими, так і гострими, вплив на шкіру тепла і холоду, агресивних випромінювань, електричного струму тощо), вплив навколишнього середовища (надмірно вологе повітря, холод, мороз, сухість повітря, сонячна активність), інфекції (різноманітні бактерії, грибки, віруси), укуси комах, хімічні речовини, соціальні фактори – злидні, погане харчування. Невідповідні умови життя, війна, також можуть бути причиною деяких хронічних захворювань (проказа, туберкульоз шкіри).

До другої групи чинників належить спадковість, ослаблена імунна система, судинна патологія, надмірне вживання ліків, алергії, аутоімунні процеси, запалення, патології ендокринної та нервової систем, хронічні і гострі хвороби (туберкульоз, хронічний тонзиліт, системні хвороби), гіповітаміноз, порушення обмінних процесів тощо [236].

У структурі нозологій цього типу за поширеністю серед населення лідирують інфекції шкіри та підшкірної клітковини, на другому місці знаходяться контактні дерматити, третє місце займає атопічний дерматит [236].

Протягом 2009-2019 рр. поширеність захворювань шкіри та підшкірної клітковини серед мешканців Сумської області скоротилася на 6,07% і у 2019 р. становила 3 298,48 випадків на 100 тис. осіб (рис. 2).

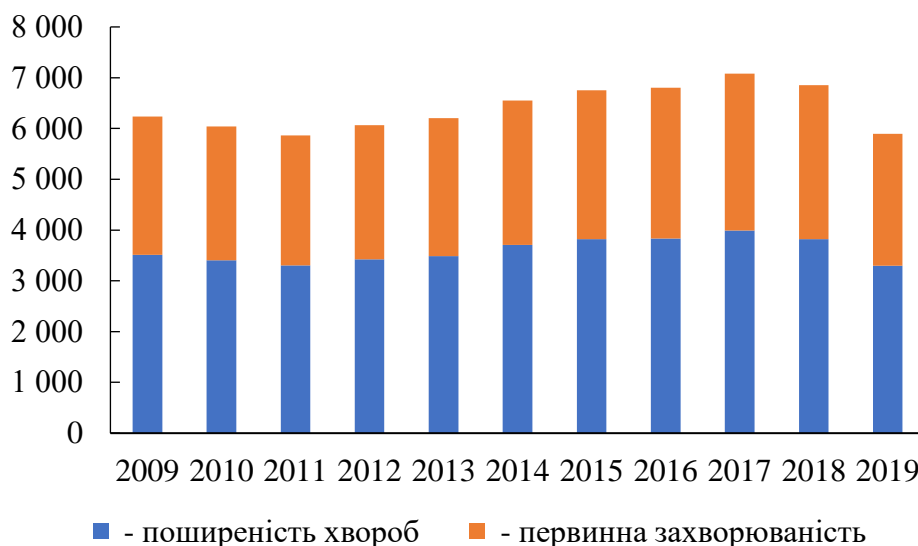


Рисунок 2. Динаміка первинної захворюваності та поширеності хвороб шкіри та підшкірної клітковини серед населення Сумської області протягом 2009-2019 років (випадків на 100 тис. населення)

Серед районів області найбільше скорочення загальної захворюваності населення на дану групу нозологій спостерігалось у м. Суми (на 25,81%), Сумському (на 37,26%), Ямпільському (на 25,55%) та Глухівському (на 14,43%), у той час як серед жителів 10 районів фіксується її зростання, яке було найбільшим серед мешканців Лебединського (на 51,12%), Середино-Будського (на 68,74%) та Путивльського (на 90,67%) районів.

За підсумками 2019 р. найбільшою поширеністю хвороб шкіри та підшкірної клітковини була у 5 адміністративно-територіальних одиницях регіону – м. Суми (4 429,91), Лебединському (4 212,8), Охтирському (3 734,79), Конотопському (3 657,73) та Кролевецькому (3 628,69 випадків на 100 тис. осіб) районах. Найменше ці захворювання поширені серед жителів у Ямпільського (1 920,41), Сумського (1 479,21) та Великописарівського (1 350,68 на 100 тис. осіб) районах.

Також за досліджуваний період скоротилася й первинна захворюваність – на 4,68%. Особливо суттєве скорочення зареєстровані у Липоводолинському (на 27,41%), Сумському (на 27,2%), Глухівському (на 22,14%) та Тростянецькому (на 21,54%) районах, у той час як у 8 інших районах відзначається зростання захворюваності на хвороби шкіри. Лідерами за зростанням цього показника є Лебединський (зросла на 57,11%), Середино-Будський (на 65,2%) та Путивльський (на 69,69%) райони. У 2019 р. найбільше нових випадків захворювань шкіри та підшкірної клітковини виявлено серед мешканців м. Суми (3 686,45), Охтирського (3 352,93), Кролевецького (2 871,59), Конотопського (2 853,07) та Лебединського (2 608,25 випадків на 100 тис. осіб) районів. Найменше діагностовано даних захворювань у населення Ямпільського (1 443,56), Сумського (1 335,81) та Великописарівського (889,47 на 100 тис. осіб) районів.

Хвороби вуха та соскоподібного відростка є однією з патологій, що суттєво впливає на якість життя населення, спричиняється зниження слуху. Погіршення слухової функції знижує адаптацію людини у навколишньому середовищі. Головною причиною, що призводить до погіршення слуху, є гострі захворювання середнього вуха, які складають близько 28-35% серед хвороб ЛОР-органів. Запалення середнього вуха викликається, як правило, зовнішнім інфікуванням [237].

За поширеністю хвороб вуха та соскоподібного відростка область знаходиться на 12 місці, а за первинною захворюваністю – на 8 місці серед регіонів України. У 2019 р. поширеність хвороб вуха та соскоподібного відростка становила 2 432,95 на 100 тис. мешканців Сумської області, а первинна

захворюваність – 1 701,31 випадків на 100 тис. осіб. Поширеність даної патології у регіоні за 2009-2019 рр. скоротилася на 10,75% (рис. 3). Серед адміністративно-територіальних одиниць найсуттєвіше скорочення цих хвороб зафіксовано у Глухівському (на 40,28%), Недригайлівському (на 80,94%), Середино-Будському (на 81,03%) та м. Суми (на 40,07%). Однак, у 10 районах області вона зросла, особливо серед жителів Путивльського (в 1,7 рази), Ямпільського (в 1,3 рази) та Роменського (на 80,78%) районів. Первинна захворюваність також знизилася – на 6,16%. Найбільшою позитивною динаміка зниження первинної захворюваності на даної патології фіксувалася у Глухівському (на 41,47%), Недригайлівському (на 79,66%) та Середино-Будському (на 92,88%) районах. Однак, у 9 районах області фіксується її зростання, особливо у Путивльському (вдвічі) та Ямпільському (в 1,7 рази) районах.

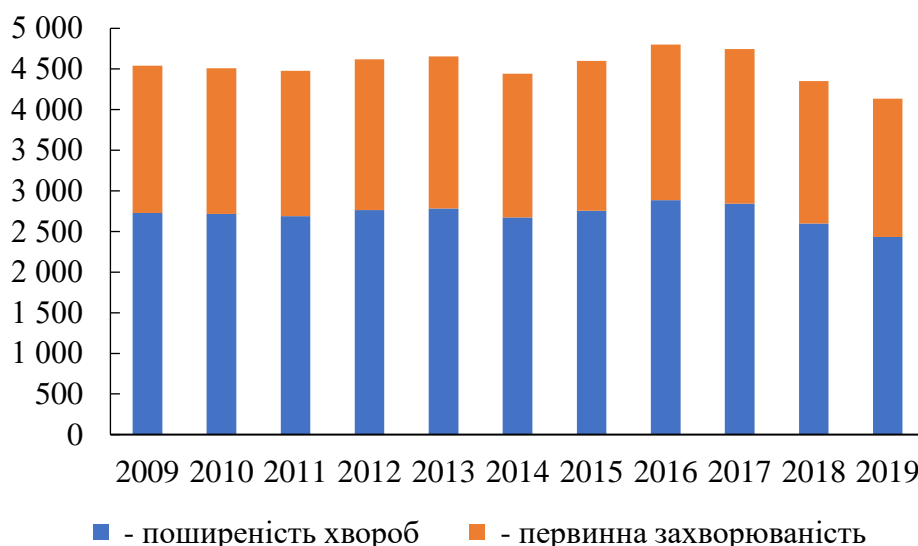


Рисунок 3. Динаміка первинної захворюваності та поширеності хвороб вуха та соскоподібного відростка серед населення Сумської області протягом 2009-2019 років (випадків на 100 тис. населення)

На початок 2020 року в області найбільш поширені хвороби вуха та соскоподібного відростка були серед жителів Роменського (3 996,32 випадків на 100 тис. населення), Кролевецького (3 474,57), Буринського (3 377,03) та Тростянецького (3 335,39 випадків на 100 тис. осіб) районів. У 2019 році лідерами за кількістю вперше встановлених випадків даної патології серед

населення були Роменський (3 301,25), Тростянецький (2 681,22) та Кролевецький (2 190,2 на 100 тис. осіб) райони.

Отже, в ході дослідження було встановлено, що поширеність проаналізованих хвороб нами трьох груп нозологій серед жителів Сумської області за 2009-2019 роки зросла, а первинна захворюваність навпаки – скоротилася. Однак у розрізі окремих нозологій ситуація виглядає більше диференційовано.

Поширеність хвороб сечостатевої системи та первинна захворюваність на них в цілому скоротилася. Однак, у 9 районах області поширеність зросла, особливо серед населення Роменського та Буринського районів. У 7 районах області зросла первинна захворюваність на дані патології, особливо у м. Суми та Середино-Будському районі. У 2019 р. найбільш поширеними патології сечостатевої системи були серед жителів Роменського, Конотопського, Буринський районів. За кількістю вперше встановлених діагнозів даного захворювання лідирують мешканці м. Суми, Кролевецького та Конотопського районів.

Протягом 2009-2019 рр. поширеність хвороб шкіри та підшкірної клітковини серед мешканців Сумської області в цілому скоротилася. Однак серед жителів 10 адміністративних одиниць фіксується її суттєве зростання, передусім серед населення Лебединського, Середино-Будського та Путивльського районів. Так само у 8 районах відзначається зростання первинної захворюваності хвороби шкіри та підшкірної клітковини, особливо серед жителів Лебединського, Середино-Будського та Путивльського районів.

Поширеність хвороб вуха та соскоподібного відростка в цілому в регіоні скоротилася, але у 10 районах області вона навпаки зросла, особливо серед жителів Путивльського, Ямпільського та Роменського районів. На початок 2020 року найбільш розповсюдженими ці хвороби були серед жителів Роменського, Кролевецького, Буринського та Тростянецького районів. Так само в цілому знизилася і первинна захворюваність, однак у 9 районах області фіксується її зростання, особливо у Путивльському та Ямпільському. У 2019 році лідерами за

кількістю вперше встановлених випадків даної патології серед населення лідерами були Роменський, Тростянецький та Кролевецький райони.

Зазначені вище адміністративні одиниці потребують більш пильної уваги з боку органів управління, метою якої є зниження захворюваності населення на дані патології у проблемних районах. Результати дослідження можуть бути використані їхніми місцевими органами влади для розробки профілактичних заходів, аби запобігти зростанню рівня розповсюдженості даних патологій.

SECTION 5. INNOVATION**5.1 Аналіз змін електрофізіологічних параметрів серцево-судинної системи білих щурів в умовах інтрагастрального введення їм пропоксазепаму у різних дозах.**

Пропоксазепам (7-бром-3-пропокси-5-(2-хлорфеніл) - 1,3-дигідробензо[е][238,241]діазепін-2-он) одночасно гальмує гострий і хронічний біль [238] з компонентами протизапальної [239] та протисудомної [240] дії. Сполука взаємодіє з біологічними мішенями, які відповідають за перебіг болю: рецептори ГАМК [241], гліцинові рецептори [242], потенціал-залежні калієві канали [243], дофамінергічна система, NMDA-рецептори, альфа-1 адренорецептори [244]. Усе це дозволило віднести пропоксазепам до інноваційного засобу із полімодальним механізмом дії [245]. Сполука проходить доклінічні дослідження задля доведення її ефективності як анальгетика та можливої побічної дії.

Побічні ефекти з боку серцево-судинної системи (ССС) продовжують залишатися істотною причиною відмови від сполук як в період їх розробки, так і вже після надходження готових лікарських засобів на фармацевтичний ринок [246]. Однак в клінічних дослідженнях у рамках I фази випробувань серйозні серцево судинні побічні явища виникають відносно рідко. Іншими словами, дослідження по вивченню загальної фармакологічної безпеки щодо ССС, хоча і можуть дозволити виявити ефекти, які здатні привести до несприятливих ускладнень в клінічних дослідженнях I фази, але не дозволяють передбачити або повністю оцінити потенційні ефекти в більш широкій популяції пацієнтів [247]. Зрозуміло, що питання про відмову від препарату може виникнути на всіх стадіях розробки лікарського засобу (ЛЗ). Виявлення раніше невивчених терапевтичних мішеней для відомого ЛЗ іноді супроводжується підвищеним ризиком для ССС [248]. Тому оцінка безпеки потенційного ЛЗ для серцево-судинної системи є надзвичайно актуальною.

Для вирішення цієї проблеми використовується методична система із відомою чутливістю, що дозволяє з високою точністю переносити дані з тварин на людину за умови використання однакових кінцевих параметрів і при вимірюванні у тварин і людини декількох показників діяльності ССС, а не тільки інтервалу QT. Моделювання на тваринах є важливим аспектом досліджень серця, в яких можуть бути вивчені різні процеси та визначено терапевтичні мішені. На ранніх етапах розробки ЛЗ прийнятні дані можуть бути отримані і з застосуванням дрібних лабораторних наркотизованих тварин, таких як щури. Адекватне анестезіологічне забезпечення (контрольоване підтримку глибини наркозу на хірургічному рівні) забезпечує стабільність гемодинаміки із дуже низькою варіабельністю параметрів і дозволяє з високою чутливістю виявити ефекти тестованих речовин [249].

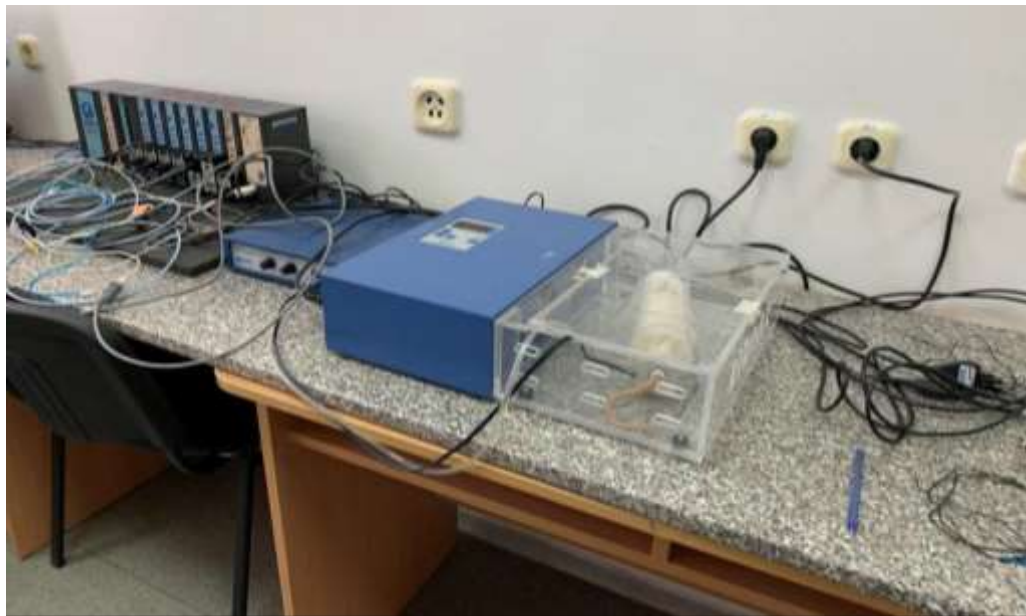
Для проведення дослідження було використано 72 самців та 72 самок щурів лінії Вістар, масою 220-250 г. Всі етапи досліджень виконані згідно правил гуманного відношення до експериментальних тварин та Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» [250] у відповідності з директивою Ради ЄС 86/609 ЄЄС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [251]. Під час експериментів тварин утримували в стандартних умовах (12 годинному світлотіньовому режимі та з доступом до води та їжі *ad libitum*), згідно з передбаченими нормами. Пропоксазепам досліджувався в інтервалі доз (0,9; 9,0 та 90 мг/кг).

Найменша доза (0,9 мг/кг) відповідає ЕД₅₀ сполуки за анальгетичною дією [238], інші дози становили 10х ЕД₅₀ (9,0 мг/кг) та 100х ЕД₅₀ (90 мг/кг). Такий логарифмічний проміжок дозволив охопити якомога більший інтервал доз, який має терапевтичне значення та максимальну рекомендовану дозу для сполук з низькою токсичністю (для пропоксазепаму ЛД₅₀ становила більше 5000 мг/кг).

Шлях введення сполуки – внутрішньошлунковий (в/ш) через зонд у вигляді стабілізованої суспензії на метилцелюлозі. Кратність введення - одноразово. Оцінку функціональних показників здійснювали через 120 хвилин після введення. Контрольна група тварин отримувала еквів'ємні кількості розчинника.

При дослідженні роботи ССС тварини знаходились в наркотизованому стані (кетамін, 10 мг/кг внутрішньоочеревино). Попередньо було встановлено відсутність змін показників, що вивчались у наркотизованих тварин порівняно з контролем.

Функціональні гемодинамічні та електрокардіографічні показники у щурів вимірювали за допомогою електрофізіологічного обладнання Віорас (США) з використанням відповідного набору датчиків для визначення основних параметрів роботи ССС (мал. 1).



Малюнок 1. Загальний вигляд приладу для вимірювання параметрів ЕКГ, артеріального тиску та частоти дихання.

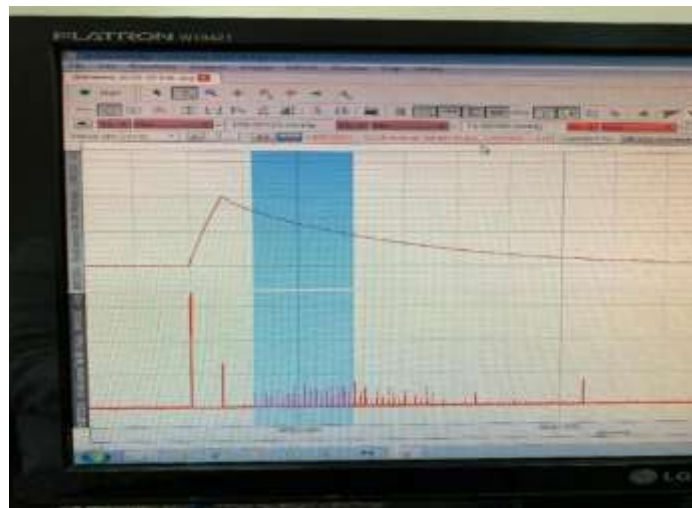
Артеріальний тиск (АТ) у мм.рт.ст., оцінювали непрямим (безкровним) методом шляхом накладання датчика з манжеткою на основу хвоста щура (мал. 2). Параметри електрокардіограми тварин у II і III стандартних відведеннях, aVl, aVf реєстрували за допомогою голкових електродів для електрокардіографічного моніторингу та зберігались на жорсткому диску ПК.

Розшифровка результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Acq Knowledge.



Малюнок 2. Вимірювання артерального тиску у щурів неінвазивним методом, за допомогою хвостового датчику з манжеткою.

На мал. 3 представлено запис параметрів тиску у щурів: верхня крива демонструє показники тиску, який нагнітає компресор в манжетку, нижня відображає параметри пульсової хвилі, що виникає під час поступового зменшення тиску в манжетці. Перша пульсова хвиля відповідає систолічному тиску, а найбільша величина за амплітудою є показником діастолічного тиску.



Малюнок 3. Процес вимірювання артерального тиску у щурів неінвазивним методом.

В досліджах на щурах визначали вплив логарифмічних доз пропоксазепаму на серцевий ритм, величину артеріального тиску та показники

електрокардіограми щурів обох статей. Задля цього було взято 4 групи тварин (по 5 щурів кожної статі), з них одна – контрольна (тваринам вводили розчинник).

Частота серцевих скорочень (ЧСС) у контрольних тварин становила в середньому 391,6 ударів за хвилину з незначними коливаннями у самців та самок (табл. 1). Середня терапевтична доза сполуки (0,9 мг/кг) не впливала на ЧСС, десятикратне збільшення дози до 9,0 мг/кг незначно підвищувало цей показник (на 4,1%), в більшій мірі у самців щурів (на 7,8% порівняно до контролю), тоді як у самок цей показник не змінився. Результати показали, що пропоксазепам не впливав на серцевий ритм тварин, який залишався синусовим правильним.

Натомість слід відмітити (табл. 1), що збільшення дози до 90 мг/кг викликало статистично вірогідне зменшення ЧСС у тварин обох статей (на 26,1% в середньому по групі), однак в більшій мірі брадикардію фіксували у самок щурів (на 33,7% відносно тварин відповідної статі з групи контролю). У самців ЧСС зменшувалась на 18,2%, що також статистично відрізнялось від тварин контролю. Однак слід зауважити, що лише при введенні максимальної з досліджуваних доз виходила за межі референтних величин ЧСС у тварин, яка в нормі складає 300-500 ударів за хвилину.

Наступним показником, який демонструє можливу кардіотоксичну дію, був артеріальний тиск. У щурів контрольної групи цей параметр становив в середньому 128,5/91,4 мм рт.ст. і практично не відрізнявся у самців та самок (табл. 1).

В дозі 0,9 мг/кг сполука проявила тенденцію до статистично невірогідного збільшення АТ у самців щурів, і не змінювала цього показника у самок. Підвищення дози до 9,0 мг/кг не викликало зміни тиску, ці показники як у самців, так і у самок практично не відрізнялись від значень контролю.

У тварин, яким вводили сполуку у дозі 90 мг/кг, величина артеріального тиску була в середньому на 15% (систоличний АТ) та на 11% (діастолічний АТ) нижчою, ніж в групі контролю, при цьому статевої різниці між тваринами у відповідь на дію пропоксазепаму не зареєстровано.

Таблиця 1.

Вплив різних доз пропоксазепаму на серцевий ритм та артеріальний тиск щурів ($M \pm m$)

Групи тварин	Характеристика серцевого ритму	ЧСС, за 1 хв	% від контр олю.	Артеріальний тиск			
				Систолічний	від контр олю	Діастолічний	від контр олю
Контроль (розчинник)							
Всі тварини	Синусовий правильний	391,6±9,55	-	128,5±5,21	-	91,4±3,14	-
Самці	Синусовий правильний	384,2±6,75	-	127,4±2,02	-	90,7±3,68	-
Самки	Синусовий правильний	399,0±4,69	-	129,7±7,46	-	92,1±2,85	-
0,9 мг/кг							
Всі тварини	Синусовий правильний	400,5±5,73	-2,3	135,5±4,74	+5,4	95,3±8,84	+4,3
Самці	Синусовий правильний	402,5±7,77	+4,7	138,2±2,68	+8,6	101,7±4,75	+12,1
Самки	Синусовий правильний	398,±2,4	-0,1	132,8±5,00	+2,4	89,0±7,28	-0,4
9 мг/кг							
Всі тварини	Синусовий правильний	407,6±12,4	+4,1	133,6±9,74	+4,0	96,6±12,1	+5,6
Самці	Синусовий правильний	414,2±10,4	+7,8	130,5±12,6	+2,5	101,3±14,1	+11,7
Самки	Синусовий правильний	401,0±11,6	+0,5	136,8±6,12	+5,5	91,9±9,01	-0,3
90 мг/кг							
Всі тварини	Синусовий правильний	289,4±27,3*	-26,1	108,8±5,81*	-15,4	81,0±6,62	-11,4
Самці	Синусовий правильний	314,2±6,50*	-18,2	106,5±4,10*	-16,4	80,5±5,61	-11,3
Самки	Синусовий правильний	264,5±6,40*	-33,7	111,1±6,88*	-14,3	81,5±8,37	-11,5

Примітки: * - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно контрольних щурів.

Наступним етапом дослідження було встановлення змін електрокардіографічних показників щурів під дією різних доз сполуки (табл. 2). Нами було оцінено амплітуду зубців P, R, S і T, а також тривалість інтервалів PQ (який характеризує атіро-вентрикулярну провідність), інтервала QRS

(скоротливість шлуночків), а також тривалість інтервалу QT, якому надається найбільша увага при оцінці безпеки лікарських засобів щодо ССС. Саме подовження тривалості цього інтервалу асоціюється з подовженням реполяризації серця і ризиком виникнення небезпечних для життя аритмій типу «пірует» [252].

Встановлено, що в дозі 0,9 мг/кг пропоксазепам практично не впливав на величину амплітуди зубців на ЕКГ, а також не змінював показників ЕКГ, що вивчались, за винятком незначного підвищення амплітуди зубця R у тварин обох статей. Довжина інтервалів між зубцями ЕКГ також не змінювалась (табл. 2).

У тварин, які отримували дозу сполуки 9 мг/кг всі зазначені показники також не відрізнялись від контрольних тварин. Незначні відхилення між цими групами щурів знаходились в межах норми.

У дозі 90 мг/кг сполука виявила більш виразний вплив на основні параметри ЕКГ. Так, у тварин цієї групи зафіксовано меншу амплітуду зубця P і зубця R (в середньому на 40 та 16,1%, відповідно, порівняно з контрольними тваринами). Водночас амплітуда зубця S в середньому була майже на 50% вищою, ніж у тварин групи контролю. Амплітуда зубця T практично не відрізнялась у тварин обох груп. Незважаючи на виявлені відмінності, цифрові значення цих показників не виходили за межі референтних величин фізіологічної норми.

Тривалість інтервалів PQ та QRS як у самців, так і у самок цієї групи практично не відрізнялись від таких в групі контрольних тварин. Щодо тривалості інтервалу QT, то можна зазначити статистично невірогідне зростання його тривалості в середньому по групі на 22,9% відносно контролю, і це подовження більш виразно проявлялось у самців, ніж у самок (на 38,8 та 10,3%, відповідно, порівняно з контролем). Однак, як і в попередніх групах, абсолютна величина цього показника не виходила за межі нормальних величин для цього виду тварин.

Таблиця 2.

Вплив різних доз пропоксазепаму на параметри електрокардіограми у щурів, $M \pm m$, $n=5$ (для самців та для самок).

Групи тварин	Зубці				Інтервали		
	P (mV)	R (mV)	S (mV)	T (mV)	PQ (s)	QRS(s)	QT(s)
Норма	0,1-0,35	0,3-0,85	0,36-0,85	0,17	0,04-0,05	0,018-0,02	0,063-0,11
Контроль (розчинник)							
Всі тварини	0,12±0,03	0,87±0,09	0,40±0,10	0,17±0,05	0,06±0,02	0,025±0,003	0,096±0,05
Самці	0,12±0,03	0,88±0,13	0,32±0,09	0,15±0,05	0,06±0,02	0,026±0,002	0,085±0,06
Самки	0,13±0,04	0,86±0,04	0,47±0,05	0,18±0,06	0,07±0,02	0,025±0,002	0,107±0,02
0,9 мг/кг							
Всі тварини	0,15±0,04	0,94±0,07	0,30±0,08	0,16±0,05	0,05±0,01	0,027±0,01	0,079±0,01
Самці	0,13±0,04	0,91±0,04	0,28±0,09	0,18±0,06	0,05±0,005	0,026±0,005	0,077±0,01
Самки	0,17±0,05	0,98±0,08	0,37±0,04	0,14±0,02	0,05±0,01	0,028±0,01	0,080±0,01
9,0 мг/кг							
Всі тварини	0,17±0,06	0,73±0,12	0,30±0,09	0,17±0,08	0,05±0,00	0,025±0,01	0,084±0,01
Самці	0,16±0,07	0,66±0,09	0,29±0,12	0,20±0,10	0,05±0,01	0,024±0,01	0,087±0,01
Самки	0,17±0,06	0,81±0,10	0,36±0,02	0,15±0,05	0,05±0,005	0,027±0,005	0,082±0,02
90 мг/кг							
Всі тварини	0,07±0,03	0,68±0,08	0,60±0,08	0,19±0,04	0,06±0,01	0,029±0,01	0,118±0,01 +22,9%
Самці	0,08±0,04	0,68±0,06	0,58±0,09	0,20±0,03	0,06±0,01	0,028±0,005	0,118±0,01 +38,8%
Самки	0,07±0,03	0,69±0,11	0,57±0,08	0,18±0,06	0,07±0,02	0,030±0,11	0,118±0,01 +10,3%

Зазначимо, що терапевтичні дози препаратів похідних 1,4-бензодіазепіну практично не впливають на ССС здорових людей. У високих дозах всі вони знижують АТ і підвищують ЧСС. У разі мідазоламу це обумовлено зниженням загального периферичного опору судин, а у разі діазепаму - зменшенням скоротливості лівого шлуночка і роботи серця. Діазепам збільшує коронарний кровотік, можливо, за рахунок накопичення аденозину в інтерстиціальній тканині, оскільки аденозин пригнічує скоротливість, цей ефект може пояснювати

негативну інотропну дію діазепаму. У високих дозах мідазолам істотно знижує мозковий кровотік і екстракцію кисню головним мозком [253].

Отже, пропоксазепам за його внутрішньошлункового введення в дозі 0,9 мг/кг, яка відповідає її ED_{50} за аналгетичною дією є безпечною щодо впливу на ССС щурів, оскільки не викликає змін серцевого ритму, ЧСС, а також викликає незначну тенденцію до підвищення АТ, яка проявилась більше у самців щурів. В цій дозі сполука С-007 практично не впливала на величину амплітуди зубців на ЕКГ, а також не змінювала показників ЕКГ, що вивчались, за винятком незначного підвищення амплітуди зубця R у тварин обох статей. Довжина інтервалів між зубцями ЕКГ також не змінювалась.

Доза 9,0 мг/кг, яка становила $10 \times ED_{50}$ викликала незначні зміни роботи ССС експериментальних тварин. Зокрема, було зареєстровано статистично невірогідне збільшення ЧСС у самців щурів (на 7,8% порівняно до контролю) за відсутності змін фізіологічного ритму та АТ. Аналіз показників ЕКГ також не показав значущих відмінностей від контролю.

Доза 90 мг/кг в більшій мірі впливала на роботу ССС щурів: зниження артеріального тиску в на 15% (систоличний АТ) та на 11% (діастолічний АТ), амплітуда зубців P і зубця R зменшувалась, а зубця S – збільшувалась, не виходячи за середні межі норми. Тривалість інтервалу QT нестатистично подовжувалась на 22,9% відносно контролю, і це подовження більш виразно проявлялось у самців, ніж у самок (на 38,8 та 10,3%, відповідно, порівняно з контролем). Однак, абсолютна величина цього показника не виходила за межі нормальних величин для цього виду тварин.

Зазначене необхідно буде враховувати уже у першій фазі клінічних випробувань пропоксазепаму.

SECTION 6. PHARMACY**6.1 Prospects for the use of species of the genus *Salix* L. In the pharmaceutical industry**

Значне місце у сучасній медицині займають лікувальні препарати на основі природних сполук рослинного походження. Враховуючи поступове збільшення попиту на фітозасоби актуальним залишається питання пошуку та впровадження у фармацевтику нових видів натуральної рослинної лікарської сировини. У цьому аспекті заслуговують на увагу швидкорослі представники роду верба (*Salix* L.), які мають поверхневу кореневу систему, характеризуються широкою екологічною пластичністю, здатністю утворювати довгі корені і давати велику кількість кореневищних паростків [254].

У дохристиянські часи і впродовж тисячолітньої християнської історії українці садили верби біля свого житла, вивчали їх корисні властивості і намагались застосовувати у різних сферах своєї діяльності. Як знеболювальні та протизапальні засоби здавна застосовують різноманітні відвари та екстракти з кори і листків верби. Зокрема, застосовувати відвари з верби при гарячках та для зменшення вираженості болю рекомендували Гіппократ, Цельс, Пліній Старший, Діоскорид, Гален. Про лікувальні властивості верби згадується й у відомому «Салернському кодексі здоров'я» (XIV ст.) [255, 256]. Верби і нині широко застосовуються у нетрадиційній медицині в Індії [257].

У листках і корі більшості різновидів верби містяться саліцилові глікозиди. В 1828 р. з кори верби хімічним способом виділено саліцин, який є пролікарським засобом саліцилової кислоти та різних її сполук – саліцилатів. Саліцин є основою для одержання таких медичних препаратів як аспірин, бесалол, салол тощо [258, 259]. Саме від назви цієї речовини і походить латинська назва рослин цього роду – *Salix*. Після надходження в організм саліцин перетворюється в активну форму.

Синтетично саліцилова кислота була отримана лише в 1938 році. Це

таблетки, які ми приймаємо при підвищеній температурі, застуді та грипі. Аспірин або ацетилсаліцилова кислота вважається дієвим препаратом, однак, у нього дуже багато побічних ефектів. Особливо обережно необхідно приймати аспірин людям, які мають проблеми з шлунково-кишковим трактом, оскільки він роз'їдає його слизову оболонку. Більш м'які лікувальні властивості кори верби і її листків проявляються без негативних впливів на організм, тобто повністю безпечні. Тому люди, які не можуть приймати аспірин, можуть успішно лікуватися природним саліцином, що містяться у вербовій корі. Натуральний саліцин діє не так швидко, як синтетичний, але працює ефективно. Його істотна перевага полягає в тому, що саліциловий спирт кори верби перетворюється у кислоту в печінці і безпечно виводиться, надавши свій лікувальний вплив на організм [256].

Вербова кора – лікувальний засіб від багатьох хвороб здавна широко використовується у народній медицині. Саліцилові глікозиди верби – анальгетик, протизапальний і жарознижуючий засіб, який можна приймати навіть маленьким дітям і людям із захворюваннями шлунково-кишкового тракту при застуді, грипі та інших запаленнях [260]. Відвар вербової кори діє як антисклеротичний засіб, тому його рекомендують приймати людям з підвищеним холестерином, захворюваннями серця і судин. При діареї і всіх кишкових запаленнях також рекомендують приймати відвар вербової кори, тому що він містить таніни, що володіють протизапальними і антибактеріальними властивостями [261, 262, 263]. Людям, у яких є проблеми зі сном, також допоможе такий відвар, оскільки він виконує легку заспокійливу і снодійну функцію. Відвар вербової кори регулює потовиділення, тому рекомендується до застосування під час менопаузи і людям із надмірним потовиділенням. Огортання тканиною, просоченою відваром, сприяють швидкому загоєнню ран. Чай з свіжого листя знімає втому, вербовим віником в лазні лікують остеохондроз і подагру [256, 264].

Заготовляють вербову кору рано навесні у період сокоруху з 6-7-річних пагонів, коли вона добре відділяється від деревини. Для збору кори на пагонах

роблять два напівкруглих надрізи на відстані 30-50 см і знімають кору, прив'ялюють її на відкритому повітрі а потім сушать за температури 60°C [265].

У нетрадиційній медицині застосовують найчастіше кору трьох видів *S. alba* L., *S. caprea* L., *S. viminalis* L. [265].

Останнім часом все більшу увагу фармацевтів привертають флавоноїди – малотоксичні речовини, широко поширені в природі, які володіють широким діапазоном медико-біологічної активності. Серед них знайдені сполуки з капіляррозміцнюючою, протизапальною, сечогінною, жовчогінною, гіпотензивною, противиразковою і протипухлинною дією.

Згідно з даними А.А. Устюжаніна [266], який досліджував зразки сировини (листоків) 85 видів роду *Salix*, лютеолін-7-глюкозид виявлений у 42 видів. Він встановив взаємозв'язок між приналежністю видів верб до певних секцій роду і частотою знаходження в їх листках лютеолін-7-глюкозиду. Високий вміст цієї сполуки виявлено у переважної більшості видів наступних п'яти секцій роду *Salix*: *Daphnella* Seringe ex Duby, *Glabrella* A. Srvorts., *Helix* Dum., *Incubaceae* Kerner, *Myrtosalix* Kerrier. Види, що містять менше 2% лютеолін-7-глюкозиду від маси повітряно сухої сировини, автором визнані неперспективними. Серед видів, поширених в Україні найбільший вміст лютеолін-7-глюкозиду знайдено у *S. daphnoides* Vill. – 4,39 %, *S. acutifolia* Willd. – 3,40 %, *S. purpurea* L. – 2,80 %. Дещо інші показники щодо вмісту саліцилатів наводить Л.Ф. Правдін [267] (табл. 1). Слід зауважити, що в таблиці наведені середні дані, а максимальний вміст саліцину фіксується у літній час, що пов'язано з фізіологією верб.

Таблиця 1.

Характеристика автохтонних видів роду *Salix* L. з високим вмістом саліцину (за даними Л.Ф. Правдіна [267])

№ з/п	Назва виду	Життєва форма	Розміри, м	Вміст саліцину,% на суху вагу сировини
1.	<i>S. aurita</i> L.	Кущ	1,0-1,5	0,1-1,0
2.	<i>S. caprea</i> L.	Кущ або дерево	10-15	0,1-1,0
3.	<i>S. cinerea</i> L.	Кущ	3-5	0,1-1,0

Продовження таблиці 1.

4.	<i>S. myrsinifolia</i> Salisb.	Кущ або деревце	3-8	0,1-1,0
5.	<i>S. pentandra</i> L.	Дерево	15-18	0,1-1,0
6.	<i>S. acutifolia</i> Willd.	Кущ або деревце	6,0-12 м	3,40
7.	<i>S. daphnoides</i> Vill.	Кущ або дерево	10-12 м	4,39
8.	<i>S. purpurea</i> L.	Кущ або деревце	6-8	5,2
9.	<i>S. viminalis</i> L.	Кущ або деревце	6-10	5,17

Деякі види роду *Salix* є офіційними в Європейських країнах. Сировина різних видів роду *Salix*, включаючи *S. purpurea*, *S. fragilis* L., *S. daphnoides* включена у Британську трав'яну фармакопею, французьку фармакопею, видання європейської фармакопеї [268], *S. acutifolia* включена у фармакопею Росії [269], кора молодих гілок *S. purpurea*, *S. fragilis*, *S. daphnoides* включена до Державної Фармакопеї України [270]. Бородіна Н.В., Ковальов В.М. [271] дослідили у дев'яти видів і форм роду *Salix* (*S. alba*, *S. matsudana* Koidz. 'Tortuosa', *S. babylonica* L. *S. fragilis* L., *S. acutifolia*, *S. viminalis*, *S. alba* 'Vitellina pendula', *S. matsudana*, *S. caspica* Pall.) здатність накопичувати досить високий вміст мікро- (K, Si, Na, Ca, P, Mg) та макроелементів (Fe, Mn, Al, Pb, Sr, Zn, Ni, Mo, Cu) у пагонах і вважають верби також перспективним джерелом біологічно доступних мікроелементів.

На території України відсутні достовірні літературні та довідкові джерела про площі рослинних угруповань з переважанням або значною кількістю у складі автохтонних чагарникових верб. У зв'язку з цим є обтяжливим встановлення територіального розподілу даних фітоценозів у регіонах. Зазвичай, поодинокі праці описують лише видовий склад найпоширеніших верб на території окремих адміністративних суб'єктів чи регіонів [272, 273, 274, 275, 276]. За даними Д.М. Голяки та ін. [276] на території Чернігівського Полісся у болотах і заболочених землях найбільш поширеним та ландшафтоутворюючим видом чагарникових верб є *S. cinerea*; масовими видами також є *S. triandra* L., *S. pentandra*, *S. caprea*, інші менш або нерівномірно поширені на території Чернігівського Полісся.

У зв'язку з широким застосування верб у традиційній і нетрадиційній

медицині ми проаналізували асортимент, хорологію та ресурсні запаси автохтонних верб України, з метою отримання фармацевтичних речовин, зокрема саліцину. Поширення, асортимент верб і їх сировинні запаси оцінювали шляхом аналізу літературних джерел, гербарних матеріалів Інституту Ботаніки АН України (KW), Львівського національного університету ім. І Я. Франка (LW) і Львівського музею природи (LWS), а також шляхом проведення маршрутних експедиційних досліджень в західній, північній та центральній і південній частинах України.

У природній флорі України нами встановлено 24 види роду *Salix*, які поширені головним чином на Поліссі, в Карпатах і Лісостепу [273, 277]. Ряд автохтонних верб мають лісівничо-екологічне, сировинне, кормове і декоративне значення [278, 279, 280].

Таким чином, високий вміст саліцину характерний лише для чотирьох видів роду *Salix*, представлених на території України. Однак, ресурсна база цих видів та їх господарське значення дуже різняться. Місцезростання, біологічні і екологічні особливості чотирьох автохтонних видів верб з найвищим вмістом саліцину подано далі. Слід зауважити, що незважаючи на близьке філогенетичне походження досліджуваних видів та їх пристосованість до перезвожених територій, ці чагарникові верби займають різні екологічні ніші.

Верба гостролиста або шелюга (*S. acutifolia* Willd.) – високий кущ або невисоке деревце до 6–12 м заввишки. В Україні росте по всій території за винятком Кримського півострова і південно-західних областей України. Росте лише на відкритих незадернілих пісках у лісовій зоні і приурочена до русел великих річок – Дніпра, Південного Бугу. У степовій зоні трапляється на піщаних дюнах і бугристих пісках. Проте найкращі умови росту в прируслових заплавах. Найбільші зарослі шелюги до 1,5 тис. га знаходились у заплаві Дніпра і поховані під водою Київського водосховища [281]. Верба гостролиста – східноєвропейський бореальний вид, який утворює суцільні зарослі – шелюжники (*Saliceta acutifoliae*), зокрема, на Чернігівському Поліссі вона утворює одну асоціацію *Salicetum (acutifoliae) calamagrostidosum*, де *S. acutifolia*

займає 40-70% проективного покриття. Значні запаси шелюжників є в Причорноморських плавнях Південного Бугу, у нижній течії Дніпра *S. acutifolia* трапляється лише спорадично [282].

Верба вовчегідна (*S. daphnoides* Vill.) – дерево II-III величини до 10-15 м заввишки. В Україні росте лише в Карпатах в районі м. Коломия [283]. Волошак Е. і Запалович Г. вказують вербу вовчегідну для верхів'я р. Черемош [284]. Росте вздовж гірських струмків і потоків на піщаних, галькових або крупноглибистих алювіальних відкладах. Це індиферентний, атлантичний середньоєвропейський бореальний мезогірофітний вид. Однак, обмежений ареал і спорадичне поширення не дає можливості для господарського освоєння *S. daphnoides* [275].

Верба пурпурова (*S. purpurea* L.) – середнього розміру кущ або невеличке деревце 6–8 м заввишки. Це індиферентний, атлантичний і середньоєвропейський бореальний мезогірофітний вид. О.К. Скворцов [285] східну частину ареалу *S. purpurea* виділяє в окремий вид *S. Vinogradovii* A. Skv. За даними О.К. Скворцова [286] південна межа *S. purpurea* в Україні проходить по лінії Ковель – Вінниця – Білгород-Дністровський і спорадично трапляється вид в горах Криму. В Українських Карпатах *S. purpurea* піднімається до 1200 м над рівнем моря [284, 285]. Зазвичай росте в долинах річок і струмків, на прируслових ділянках. Значні запаси сировини *S. purpurea* зосереджені у Причорноморських плавнях Дунаю, Дністра, Дніпра. Прут верби пурпурової у західних областях України також широко використовується для народних ремесел, зокрема, лозоплетіння.

Верба прутовидна (*S. viminalis* L.) – високий кущ або багатостовбурне ширококронне деревце 6–10 м заввишки. Поширена по берегах річок, переважно на піщаних або галькових наносах, біля русел. У старичних заплавах поступово замінюється іншими видами. У горах розселяється вздовж великих річок і в широких долинах. Верба прутовидна – індиферентний, євразійський бореальний мезогірофітний вид, південна межа якого в Україні проходить по лінії Харків – Черкаси – Балта. Ізольовані фрагменти ареалу також представлені в плавнях

Дунаю і Дністра [285]. В Карпатах вид піднімається до 900-1000 м над рівнем моря. Ізольовані місцезростання *S. viminalis* трапляються на Поліссі і в Лісостепу.

Таким чином, найбільш перспективними для отримання саліцину є *S. purpurea* і *S. acutifolia*, які утворюють чагарникові зарослі на Поліссі та в Причорномор'ї і мають найбільші запаси сировини на території України. Однак, *S. daphnoides* і *S. viminalis* трапляються лише спорадично. А тому доцільно закладати промислові плантації з метою отримання саліцину. Менш перспективними для отримання саліцину є *S. aurita*, *S. caprea*, *S. cinerea*, *S. myrsinifolia*, *S. pentandra*, оскільки містять до одного відсотка цієї речовини.

В Україні вже напрацьований метод закладання короткоротаційних плантацій енергетичних верб з метою отримання біопалива [272, 287, 288, 289, 290]. Проте назріває необхідність створювати такі короткоротаційні плантації верб з високим вмістом саліцину.

В Україні у систему Державного лісового агентства в передано 210032,9 га малопродуктивних земель різних неугідь. З них 95,2% земель перебувають у степових районах країни, 3,2% – в зоні лісостепу, 1,3% – на Поліссі, 0,3% – в Карпатах [291]. А загалом в Україні налічується близько 2 млн. га виключених із сільськогосподарського користування земель, значна частина яких придатна для плантаційного вирощування. Серед категорій земель, які передані для залісення, переважають пасовища, кам'яністі неугіддя, низькопродуктивні орні землі, балки, піски, сінокоси. Частину цих земель можна використати і для створення вербових плантацій.

Розглянемо проект розрахунку та аналізу вартості створення плантації з *S. purpurea*. Для розрахунків візьмемо один гектар земель не використовуваних у сільському господарстві (табл. 2).

Кошторис на створення енергетичної плантації *S. purpurea*
на площі один гектар

№ з/п	Вид робіт	Вартість робіт за роками культури, грн.		
		перший	другий	третій
1	Заготівля однорічних живців	1850	-	-
2	Обприскування бур'янів при підготовці площі під плантацію гербіцидами	3000	-	-
3	Оранка земель з врахуванням, що це середні ґрунти	1000	-	-
4	Дискування ґрунту	600	-	-
5	Боронування ґрунту	400	-	-
6	Внесення добрива (NPK)	805	2480	2480
7	Посадка живців	3150	-	-
8	Культивація ґрунту	1000	-	-
9	Косіння бур'янів у міжряддях	-	3750	3750
10	Розпушування ґрунту сапою	-	3450	3450
11	Заготівля біомаси	-	-	2000
12	Амортизація	1654	1687	1695
13	Заробітна плата з нарахуваннями	4800	5100	5540
14	Накладні витрати	1840	1874	1910
15	Коефіцієнт економічної ефективності	0,54	0,60	0,67
16	Всього вартість робіт по роках	20099	18341	20825
17	Загальна вартість робіт	59265		

Вербові плантації створюють саджанцями або здеревілими живцями в шаховому порядку. Кількість саджанців на 1 га висаджують в залежності від планованого циклу збору майбутнього врожаю від 11 000 до 19 000 шт. / га. (рис. 1).

У перший рік проводять заготівлю однорічних живців. Територію під плантацію верби з метою знищення бур'янів необхідно обробити гербіцидами. Зазвичай в лісовому господарстві використовують глофан-480 або домінатор-360. Згідно технології перед закладкою плантації проводять оранку, дискування і боронування ґрунту. Вербові плантації попереджають ерозію ґрунтів,



Рис. 1. Пробна плантація *S. viminalis* трирічного віку

сприяють поліпшенню навколишнього середовища. Збір врожаю (кори) верб можна проводити кожні 4-5 роки. Середній приріст у висоту – 1,5 метра в рік. Кількість циклів збору врожаю з однієї посадки - 4-5 разів, після чого можна проводити рекультивацію ґрунту під посадку інших культур або закладати нову плантацію верби. Вербви вимагають ґрунтів середньої якості з великою вологістю. Для підживлення верб в ґрунт вносять азотні, фосфорні та калійні добрива.

У перший рік під культуру верб вносять мінеральні добрива з розрахунку діючої речовини азоту – 30 кг / га, фосфору – 10 кг / га і калію – 30 кг / га, на другий і наступні роки вносять діючої речовини азоту – 80 кг / га , фосфору – 30 кг / га і калію – 80 кг / га. Кількість мінеральних добрив можна змінювати в залежності від якості ґрунту, однак верба потребує їх значно менше порівняно з потребами інших сільськогосподарських культур. Догляд за плантаціями першого року посадки передбачає трикратну культивування міжрядь, а на другий і

третій рік також проводять дворазове косіння бур'янів в міжряддях і ручне розпушування ґрунту в рядах. Збирають кору у березні, у період сокоруху.

Крім того, слід зауважити, що після збору кори, окорений вербовий прут можна використати для лозоплетіння (створення садових меблів, ваз, посуду), а також для подальшої переробки на тріску і паливні пелети для біопалива. Вартість створення вербової плантації складає 59265 грн.

Поряд з цим вербові плантації сприяють поліпшенню механічних властивостей ґрунту. Верби також придатні для рекультивації забруднених земель, малопродуктивних з точки зору вирощування сільськогосподарських культур. Вони також ефективно застосовуються в протиерозійних заходах для зміцнення схилів, і збагачують ґрунту мінералами і мікроелементами, поживними речовинами природного походження. Вербові плантації є природними фільтрами для видалення відходів агропромислового виробництва, застосовуються як буферні зони в місцях накопичення біологічних відходів фермерських господарств. Верби є природним фільтром для очищення ґрунтів від пестицидів. Навколо вербових плантацій поліпшується біологічне різноманіття флори і фауни.

Таким чином, ресурсна база чагарникових верб через невеликі площі та спорадичне розташування видів недостатня для промислової заготівлі кори. Тому доцільно створювати вербові плантації з місцевих видів роду *S. purpurea*, *S. acutifolia*, *S. daphnoides* та *S. viminalis* з високим вмістом саліцилатів. Також доцільно розгорнути селекційну роботу з вербами з метою отримання нових сортів з високим вмістом саліцилатів та роботу з вивчення інтродукованих видів верб на вміст саліцину. При розвитку плантаційного лісовирощування вирішується ряд економічних, екологічних і соціальних проблем країни. Використання ресурсного потенціалу України в повній мірі дає можливість отримання екологічно чистої сировину та відновлювальне джерела енергії у вигляді біомаси.

6.2 Хемотаксономія та інтродукція люцерни посівної з фармацевтичними цілями

Бобові (*Fabaceae* або *Leguminosae*) - велика підродина, що охоплює близько 450 родів та понад 12 000 видів, поширених на всіх континентах планети в різних природних зонах - від приполярних островів до тропіків, від пустель до вологих лісів та боліт. Серед них є багато цінних зернобобових, кормових, лікарських, технічних, прямих.

Рід Люцерна (*Medicago* L.) налічує до 60 видів, з яких більшість – багаторічні рослини. Територією України зустрічається біля 20 видів, культурні - люцерна посівна (синя), люцерна жовта та люцерна гібридна, яку отримали зхрещенням люцерн посівної та жовтої.

У зв'язку із широким спектром фармакодинаміки та низькою токсичністю препарати флавоноїдів як потужних антиоксидантів, імуномодуляторів та протизапальних фармакологічно активних сполук привертають увагу дослідників-фітохіміків.

І сьогодні, при пандемії COVID-19 є відомості про сприятливий терапевтичний ефект в динаміці лікування при одночасному прийомі препаратів протоколу надання лікування понад 85% китайськими хворими, інфікованими SARS-CoV-2 з традиційними представниками китайської медицини (дієтичні добавки рослинного походження, окремі виділені природні сполуки). І флавоноїди і кумарини, як біосинтетично пов'язані сполуки, є предметом особливої зацікавленості вчених як інгібітори дії вірусних протеаз різних типів коронавірусів: експериментальними дослідженнями доведений інгібувальний вплив флавоноїдів на 3С-подібну (3CLpro) та папаїноподібну протеази (PLpro) - учасників процесу протеолізу - важливих для інфікування та репродукції SARS-CoV-2.

На ринку України сьогодні широкий асортимент дієтичних добавок до їжі, у склад яких входить люцерна: Люцерна (Alfalfa) № 100, Моно-біол Люцерна, табл №90, Антихолестерин Люцерна, капс №50, Люцерна капс №100, Коралл

люцерна, капс №120, Еліт-фарм Артрон №50, Клітковина «Актофіт-смак здоров'я», 150г, БАЖ Діабетонік, 100мл, БАЖ Женский бальзам, 100мл, БАЖ Люцерна, 100мл тощо.

Але при широкому застосуванні, існує чимала кількість протипоказань до прийому: аутоімунні захворювання, хвороби шлунку, дитячий вік до 3 років.

Сучасними методами дослідження з'ясований і доведений шлях біологічного утворення сполук флавоноїдної природи як продуктів вторинного біосинтезу у рослинній клітині з ідентифікацією всього набору продуктів і стадій перетворень (рис. 1).

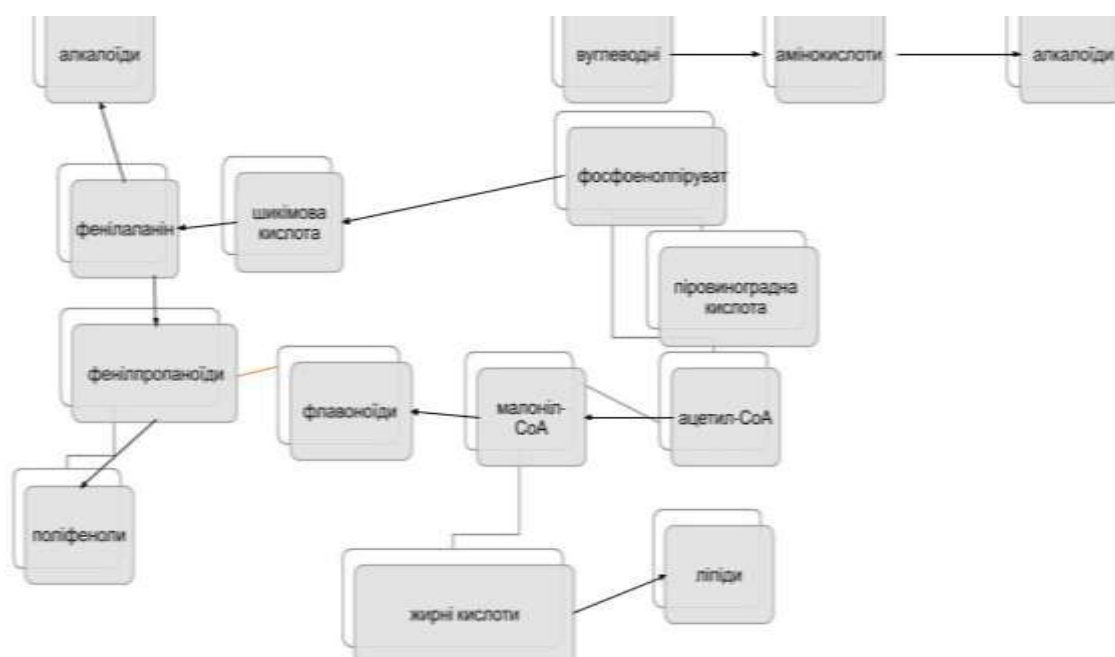


Рис. 1 Схема утворення флавоноїдів (шикіматний шлях)

Структура молекули флавоноїдів характеризується наявністю двох ароматичних циклів з різними варіаціями замісників (гідроксильних груп, залишків цукрів та органічних кислот тощо), підкреслюючи біогенетичну спорідненість рослинних флавоноїдів, структурно-біохімічну подібність (єдиний клас вторинних рослинних метаболітів з єдиним метаболічним походженням).

Доказом цього твердження слугує те, що всі рослинні флавоноїди мають єдиного попередника – шикімову кислоту з вторинним перетворенням амінокислоти L-фенілаланіну (шикіматний шлях походження першого

бензольного кільця) та ацетатний шлях походження другого (конденсація трьох ацетатних залишків - найпростіших продуктів вуглеводневого обміну) (рис. 2).

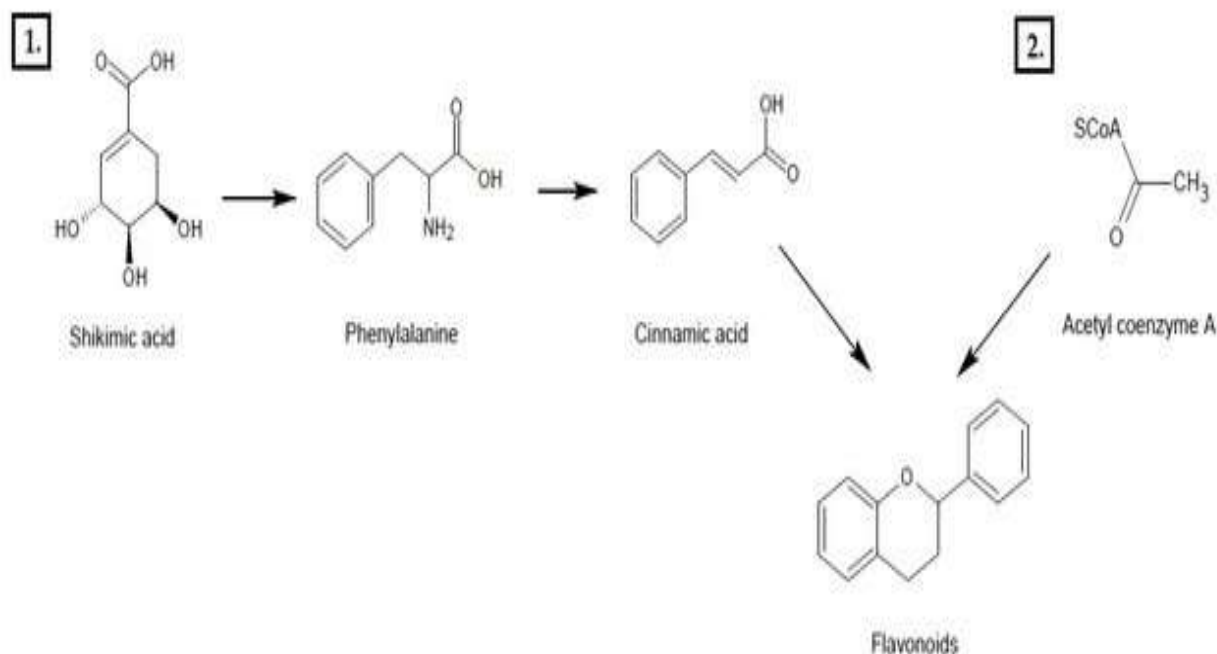


Рис. 2 Утворення флавоноїдів: 1-шикіматний шлях; 2-ацетатний шлях

Хоризмова кислота - наступний проміжний продукт - результат усіх цих реакцій - попередник або L-триптофану (прекурсору усіх індольних сполук), або L-фенілаланіну – для всіх подальших реакцій синтезу рослинних флавоноїдів. Всі подальші реакції пов'язані з перетворенням єдиного попередника – амінокислоти L-фенілаланіну з утворенням транскоричної і п-кумарової кислот - найпростіших фенольних сполук, бази для синтезу багатьох класів фенолів: при вкороченні бічного ланцюга утворюються ацетофенони, фенілоцтові та фенілкарбоніві кислоти; відновлення бічного ланцюга і полімеризація призводить до появи полімерного фенолу лігніну; приєднання додаткової гідроксильної групи призводить до спонтанної циклізації та утворення кумаринів.

Об'єктами для проведення польових та лабораторних дослідів ми обрали 20 сортів люцерни посівної (*Medicago sativa* L.), колекційний необроблений насіннєвий матеріал (по 5г насіння без попередньої обробки), наданий нам

Інститутом кормів та сільського господарства Поділля НААН. З цього приводу виражаємо глибоку вдячність директору Інституту Корнійчуку Олександрю Васильовичу, кандидату сільськогосподарських наук, Бугайову Василю Дмитровичу, старшому науковому співробітнику, завідувачу відділу селекції кормових культур, кандидату сільськогосподарських наук за надану нагоду використання колекційного насінневого матеріалу інституту у наших дослідницьких цілях (табл. 1).

Таблиця 1

Об'єкти хемотаксономічного дослідження за національним каталогом та країнами походження

№ з/п	Назва сорту	Номер національного каталогу	Країна походження
1	2	3	4
1	Комерційна 2-52-75	UJ0700195	Великобританія
2	Севані-1	UJ0700189	Росія
3	Kisvardai	UJ0700190	Угорщина
4	Vertibenda	UJ0700390	Німеччина
5	Mega	UJ0700365	Швеція
6	JJ Paso	UJ0700364	Аргентина
7	Перувіанська опушена	UJ0700414	Перу
8	Boreale	UJ0700406	Франція
9	Saladina sintetica la Banda	UJ0700354	Аргентина
10	Ферганська 700	UJ0700380	Узбекистан
11	Вахшська 233	UJ0700379	Таджикистан
12	Красноводопадська #8	UJ0700329	Казахстан

Продовження таблиці 1

1	2	3	4
13	Nizona	UJ0700368	Куба
14	WL 508	UJ0700397	США
15	Moremmona	UJ0700344	Італія
16	Liguen	UJ0700429	Чілі
17	Tanhuato	UJ0700339	Мексика
18	Месопотамська	UJ0700428	Ірак
19	Монгольська строкатогібридна	UJ0700188	Монголія
20	Синюха	UJ0700134	Україна

Дослідження проводили у 2015 – 2019 рр. Обліки основних ознак та фенологічні спостереження розвитку рослин проводили згідно методики польових і лабораторних досліджень.

Посів люцерни (50 насінин) у досліді здійснювали за готовністю ґрунту в оптимальні для культури терміни (26.04.2016 р.). Вирощування проводилось на території південної частини лівобережної України, на межі лісостепової та степової зон. Ґрунт – середньосуглинистий, малогумусний, розпилений чорнозем. Агротехніка дослідів загальноприйнята для зони Степу. Посів проводили в оптимально ранні строки. Розміщення ділянок без повторень. Спосіб сівби – рядковий міжряддя 70 см. Ділянка – 4 рядки завдовжки 5 м, площею 14 м². Норма висіву становила 0,5 г/м². Впродовж вегетації проводили фенологічні спостереження за розвитком рослин.

Великий вплив на зростання і розвиток рослин мають кліматичні фактори. Під час проведення досліджень вони різнилися, тому отримані дані дозволяли досить достовірно і об'єктивно оцінити особливості розвитку сортів люцерни посівної. Особливості ростових процесів, органоутворення і фізіологічні процеси у рослинних організмах тісно пов'язані з термічними умовами,

вологістю середовища, світловим режимом, кількістю опадів. Розкриття еколого-біологічних особливостей рослин унеможлиблюється без вивчення їх сезонного росту і розвитку.

З літературних джерел відомо, що люцерна посівна проходить дванадцять етапів органогенезу і ми, спостерігаючи кожний, робили висновки щодо певної продуктивності сортів. Нами досліджувались схожість та другий етап органогенезу рослин – диференціація конусу наростання (табл. 3)

Таблиця 3

Етапи органогенезу люцерни посівної

№ етапу	Органогенез
1	Сходи (складаються із конуса наростання верхівкової бруньки і двох листкових зачатків). Основну масу пагонів гілкування становлять пагони другого та наступних порядків.
2	Диференціація конуса наростання.
3,4	Гілкування, утворення суцвіття

Температура є основним фактором, який безпосередньо впливає на пускові механізми, що здійснюють регуляцію ростових процесів. Ріст пагонів також пов'язаний з температурою повітря. Як правило, при значному підвищенні температури відзначався інтенсивніший ріст пагонів.

Опади є основним джерелом накопичення запасів ґрунтової вологи. Оптимальною вологістю повітря вважається 60 – 70 %, за умови, що і інші життєві фактори середовища знаходяться в оптимумі.

Фотосинтезу потрібне сонячне світло як джерело енергії. Нами проводились спостереження щодо середніх показників кліматичних умов за вивчаємими періодами (табл. 4).

Кліматичні умови вирощування сортів люцерни посівної
(Василівський район, Запорізька обл.)

Дата	Середня температура, °С	Середня кількість опадів, %	Відносна вологість повітря, %
02.05.2016	17 °С	4%	41%
09.05.2016	20°С	5%	60%
15.05.2016	20 °С	26%	68%

Особливості сезонного розвитку рослин певною мірою відображають філогенез виду (у нашому випадку сортів), екологічні та адаптаційні можливості рослин. Було виявлено, що на конкретному етапі сезонного розвитку у рослині відбуваються різні фізіологічні та морфологічні відмінності. Зміни фенофаз, що спостерігаються при цьому, йдуть в певній послідовності, що спрямовується системою саморегуляції. Співвідношення між ними багато в чому пов'язані з видовою приналежністю. Особливості цього співвідношення і є однією з основних причин успіху або невдач інтродукції. Переконаливо показано, що особливості різних видів рослин зумовлені їх неоднаковою вимогливістю до екологічних чинників. Тому, визначивши діапазон толерантності тієї чи іншої фенофази до екологічних факторів, можна судити про ступінь адаптації виду до умов місцезростання.

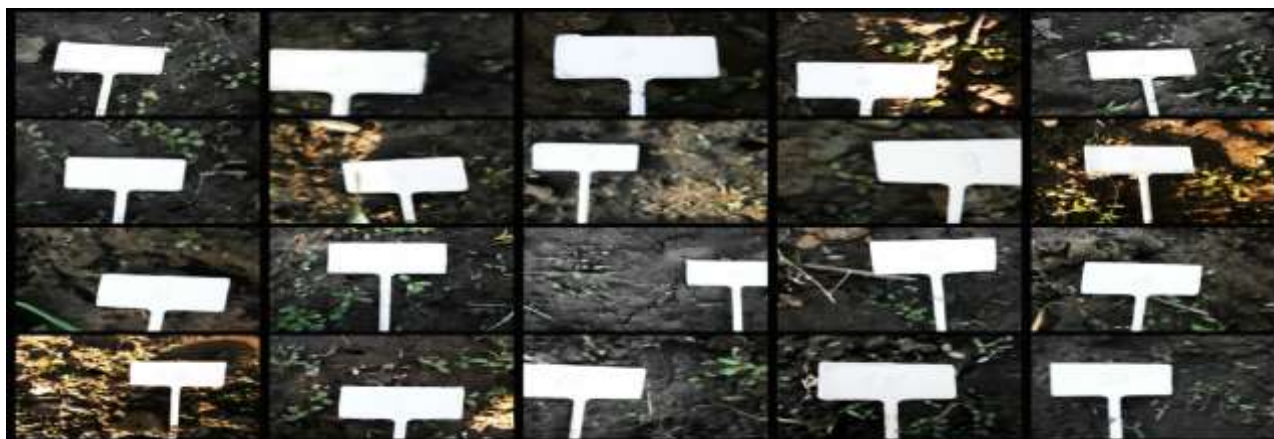


Рис. 3. Перший етап - сходи (02.05.2016).

Отримані результати представлені на рисунках 3 та 4.

З 50 насінин через тиждень після висіву найкращі сходи відмічені нами у зразків №1 (37 рослин), 5 (39 рослин) та 12 (40 рослин) у сортів Комерційна 2-52-75 – 74% (Великобританія); Мега – 78% (Швеція) та Красноводопадська #8 – 80% (Казахстан). За фактором «Схожість» через тиждень від посіву в умовах Запорізької області звертали на себе увагу сорти люцерни посівної Комерційна, Мега та Красноводопадська.

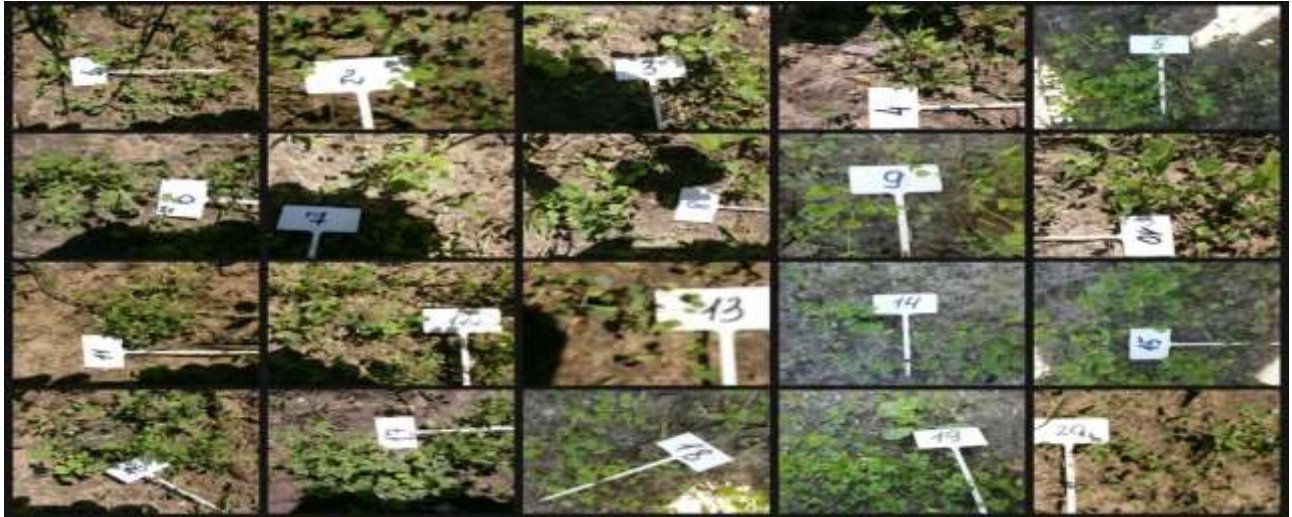


Рис. 4 Другий етап - диференціація конуса наростання (15.05.2016)

Зростання – це незворотнє збільшення об'єму і маси рослин, що супроводжується новоутворенням елементів структури організму (органів, тканин, клітин, а також окремих клітинних органел). Одним з критеріїв зростання є висота рослини. Тому на другому етапі – «Диференціація конуса наростання» - за критерієм зростання (висотою) нами зроблені певні спостереження та висновки щодо ряду: №8 – сорт Красноводопадська, Казахстан (~25 мм), №2 - Комерційна 2-52-75, Велика Британія (~23 мм) та 10 - Ферганська 700, Узбекистан (~19 мм).

Сировину для аналізу (траву люцерни) заготовлювали, зрізаючи рослини у стадії цвітіння, висушуючи у тіні, під наметом, періодично перегортаючи. Ідентифікацію та кількісне визначення флавоноїдів у етанольному витязі з сортів люцерни здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)

з хроматографуванням сумішей на обернено-фазовій колонці в режимі градієнтного елюювання.

Розчини для визначення флавоноїдів отримували шляхом кип'ятіння наважки подрібненої сировини (1 г) з 25 мл етанолу (70 % (об/об)) впродовж 1 год зі зворотним холодильником на водяній бані; після охолодження екстракт фільтрували і доводили об'єм розчину до 25 мл тим же етанолом; відбирали 5 мл отриманого розчину у мірну колбу місткістю 100 мл і доводили до позначки фазою А.

Хроматографічне розділення здійснювали на рідинному хроматографі Shimadzu LC-20 Prominence (Shimadzu, Японія) при таких умовах хроматографування: колонка Phenomenex Luna C18(2) з температурою колонки – 35 °С; довжина хвилі детектування – від 270 нм до 520 нм; режим розділення градієнтний із постійною швидкістю потоку рухомої фази – 1 мл /хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл.

Порівнюючи час утримування піків флавоноїдів на хроматограмах досліджуваних зразків із часом утримування відповідних стандартних зразків представників цього класу сполук на хроматограмі розчину порівняння, визначали якісний склад флавоноїдів у етанольному витязі з подрібнених субстратів сортів люцерни.

Кількісний вміст флавоноїдів розраховували за значеннями висоти піків досліджуваних флавоноїдів на відповідних хроматограмах. Вміст речовини (X, %) в сировині при екстрагуванні вказаним екстрагентом при даних умовах для рідкого або сухого екстракту проводили, використовуючи формулу:

$$X = \frac{A_{pr} \times m_{st} \times V_{pr} \times P \times 100}{A_{st} \times V_{st} \times m_{pr} \times 100},$$

де: X – вміст речовини, %;

A_{pr} – площа піку речовини на хроматограмі досліджуваного розчину;

m_{st} – маса стандартного зразка речовини в стандартному розчині, мг;

V_{pr} – розведення досліджуваного розчину (об'єм використовуваного екстрагенту), мл;

P – активність стандарту, %

A_{st} – площа піку речовини на хроматограмі стандартного розчину;

V_{st} - розведення стандартного розчину, мл;

m_{pr} – маса препарату (сировини), мг.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували відповідно до вимог ДФУ 2.0, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Office Excel 7.0.

Етанольний витяг з подрібненої сировини сортів люцерни посівної є однорідною рідною, жовто-зеленого кольору, з характерним запахом. Його одержували за відповідною технологією, використовуючи 70 % етанол (об/об) як екстрагент. а вмістом лютеолін-7-глюкозиду звертає на себе увагу безумовне лідирування таджицького сорту Вахшська 233 (1,31954 мг/г), далі з великим відривом від лідера йдуть сорт Комерційна 2-52-75 британського походження та казахський сорт Красноводопадська (рис. 5). Найменшу кількість знайдено у сорті Ферганська 700 узбецької селекції.

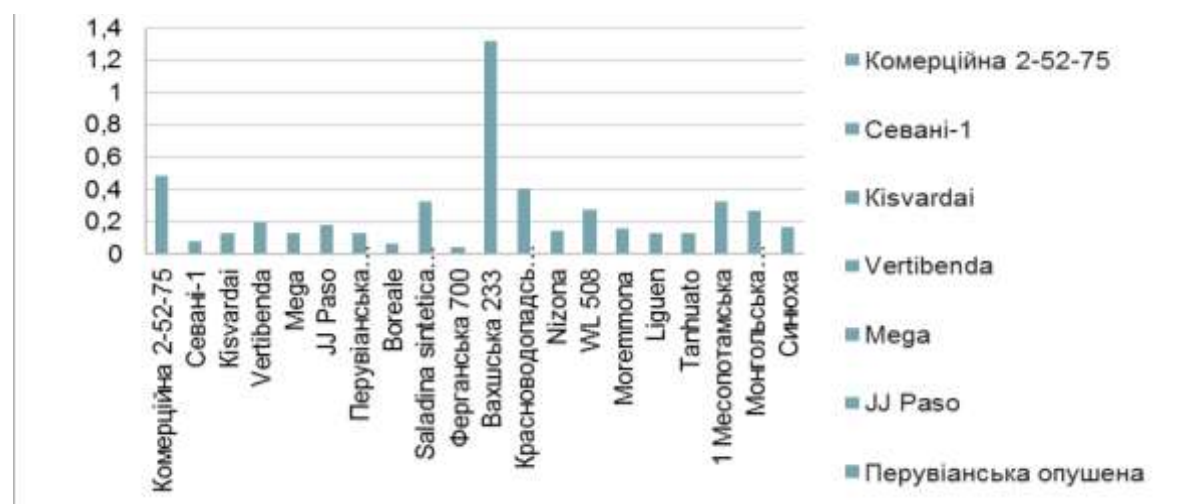


Рис. 5 Вміст лютеолін-7-глюкозиду у сировині сортів люцерни (мг/г)

Американський сорт WL 508 є лідером за нагромадженням у сировині флавоноїду рутину (0,50920 мг/г). Трохи нижчий вміст цього дуже цінного флавоноїду притаманний сорту люцерни Tanhuato з Мексики. Сорт Красноводопадська №8 казахської селекції завершує трійцю лідерів-

накопичувачів рутину (рис 6). У найменшій кількості знайдено рутину у сортах Севані – 1 російського походження та Ферганська 700 узбецької селекції.

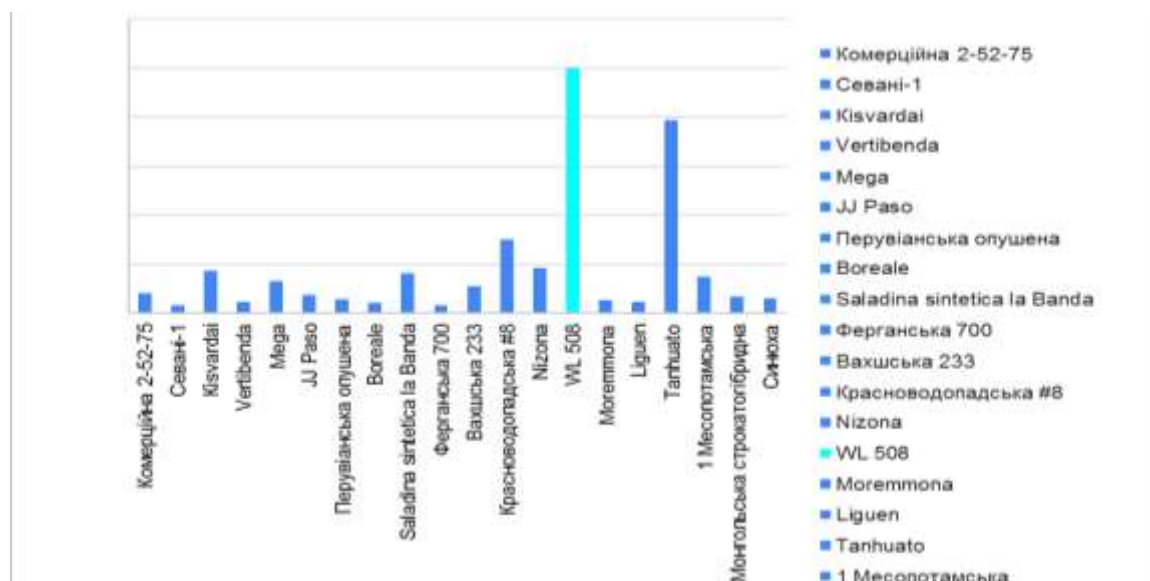


Рис. 6 Вміст рутину у сировині сортів люцерни (мг/г)

За даними діаграми, що представлена на рисунку 5, стан накопичення коричної кислоти також має певні коливання, де з невеликим відривом лідирує сорт Tanhuato мексиканської селекції (0,24406 мг/г), уступає йому за кількістю даної речовини таджицький сорт Вахшська 233. Не знайдено коричної кислоти в українському сорті Синюха.

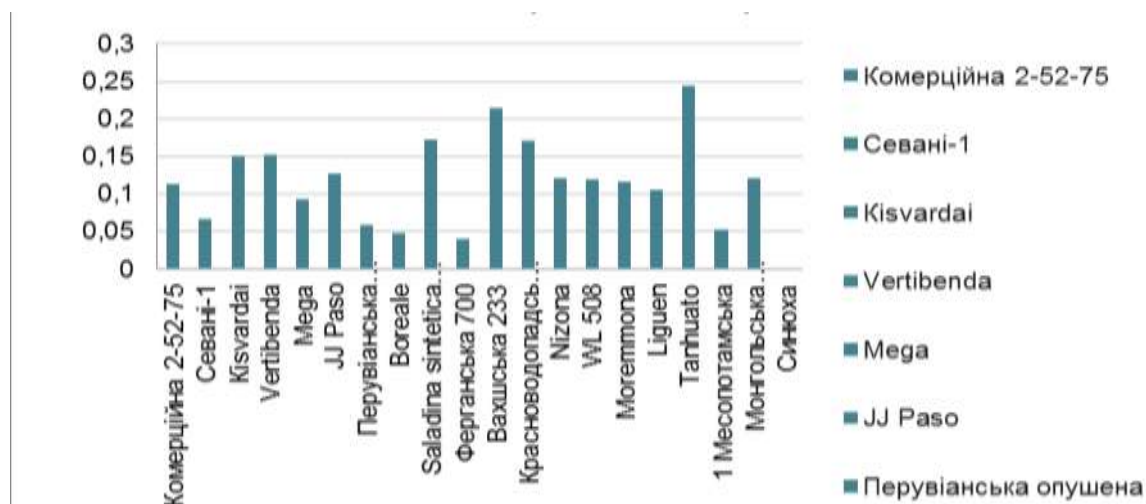


Рис. 5 Вміст коричної кислоти у сировині сортів люцерни (мг/г)

Наявність і вміст сполук в отриманих екстактах сортів люцерни варіює достатньо широких межах у однакових умовах посіву, обробки, вирощування. Сорт таджицької селекції Вахшська 233 лідирує за вмістом лютеолін-7-глюкозиду. На рутин максимально багатий американський сорт WL 508 (0,50920 мг/г). А коричну кислоту відмічено у максимальних кількостях у сорті з Мексики Tanhuato (0,24406 мг/г), і зовсім відсутній цей компонент в сорті української селекції Синюха.

SECTION 7. THEORETICAL MEDICINE**7.1 Феномен посттравматичного синдрому: симптоми і діагностика**

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 [313]. 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 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 [307]. 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, осягнути яку можливо тільки на чуттєвому рівні.

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 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 [311].

Стрес – це найбільш загальна сукупність неспецифічних фізіологічних і психологічних реакцій при сильних або екстремальних впливах на організм людини. Це такий психологічний стан організму, при якому існує дисонанс між можливостями індивіда і вимогами навколишнього середовища [312]. Виникає необхідність ввести ще одне поняття – «стресор». Це несприятливий фактор, що викликає стрес. У сучасній психологічній літературі є достатня кількість класифікацій таких несприятливих факторів. Умовно їх можна розділити на дві групи: зовнішні і внутрішні. До найбільш значимих видів стресорів можна віднести: екстремальні ситуації, міжособистісні конфлікти, важкі умови праці, емоційне виснаження, втрата близьких людей і так далі.

Грунтуючись на детермінанті, яка його викликає, можна виділити три види стрессового стану:

1. Емоційний (психологічний) стрес.
2. Фізичний (біологічний) стрес.
3. Змішаний стрес [310].

Між виділеними видами стрессових станів існують певні відмінності. По-перше, відмінність причин появи стрессових ситуацій: фізичний стрес викликається фізичним, хімічним або біологічним впливом на організм

(наприклад, надмірні рухові навантаження, хронічні захворювання, природні катаклізми). Психологічний стрес виникає під впливом соціальних умов або власних емоцій, почуттів, думок, переживань індивіда. По-друге, у стресорів можна виділити характер небезпеки і спрямованість дії: біологічний стрес несе реальну загрозу життю і здоров'ю, а психологічний стрес робить як об'єктивний, так і суб'єктивний вплив на фізичне і психічне здоров'я. Також відмінність спостерігається у часових межах предмета стресу. У фізичного стресу кордону конкретні, обмежені справжнім або найближчим майбутнім, емоційний стрес ж має розмиті, невизначені, суб'єктивні тимчасові проміжки. Крім того, стресові ситуації підпадають під вплив особистісних якостей, і якщо при наявності біологічного стресу якості мають незначний, несуттєвий вплив, то на психологічний стрес активно впливають індивідуальні якості людини.

У свою чергу змішаний вид стресовій ситуації є сукупністю впливу стресорів як об'єктивного (фізичного, хімічного або біологічного), так і суб'єктивного (індивідуально-психологічного) характеру. Але наявність стресора ще не означає, що стресова ситуація обов'язково виникне. Розвиток певних психічних і фізіологічних змін, характерних для реакції стресу, залежать від індивідуальної специфічної чутливості до стресу – стресостійкості. Стресостійкість – це психофізіологічний стан людини, що забезпечує оптимальну адаптацію до екстремальних умов, яка дозволяє вирішувати професійні завдання без втрат [309]. Така якість може бути вироблена протягом усього життя за допомогою спеціальних методик або під впливом факторів, які загартовують характер.

При активному впливі стресової ситуації на фізіологічне і психологічне здоров'я індивіда виникає специфічна форма стресової реакції – психотравмуючий стрес. Це стрес підвищеної інтенсивності, що супроводжується отриманням людиною психічних травм. У сучасній науці існує кілька основних напрямів в розумінні психічної травми – це порушення психологічного захисту людини, що приводить до зміни старої системи значущих переживань; це шкода, завдана психічному здоров'ю людини в

результаті інтенсивного впливу несприятливих факторів середовища або гостроемоційних, стресових впливів інших людей на її психіку [308].

Але на сьогоднішній день не існує чітких критеріїв, за якими можна диференціювати психотравму від інших шкідливих чинників. Оскільки психотравма – це не розлад, не синдром, не захворювання, а поняття, яке не має чітких, визначених ознак, то не можуть бути виділені і будь-які специфічні її симптоми. Однак існує ряд аспетків, за якими можна визначити психотравмуючий вплив на індивіда. До найбільш загальних психологічних ознак можна віднести: переживання безсилля, беспорядності, втрата власної безпеки, поява саморуйнівних життєвих сценаріїв, заперечення події, що сталася, почуття образи, гніву, люті. Але існують і фізіологічні прояви психотравми: поява проблем зі сном, зміна харчових звичок, поява больових синдромів психогенного характеру, швидка стомлюваність, плаксивість, рухове занепокоєння, втрата інтересу до протилежної статі.

Поняття психічної травми отримало поширення в рамках теорії посттравматичного синдрому. Виділення посттравматичного синдрому в якості самостійного захворювання стало результатом тривалого вивчення впливу психічних травм на здоров'я і психіку людини. Посттравматичний синдром в Міжнародній класифікації хвороб одинадцятого перегляду відноситься до класу психічних розладів і розладів поведінки (F00-F99), підкласу невротичних, пов'язаних зі стресом і соматоформних розладів (F40-F48) і включено в рубрику реакцій на важкий стрес і порушень адаптації (F43) [315].

Характерною рисою даного захворювання є виникнення відстроченої або тривалої відповіді на стресову подію (коротку або тривалу) виключно загрозливого або катастрофічного характеру, яка може викликати глибокий стрес майже у кожного. Типові ознаки включають епізоди, які повторюють переживання травмуючої події в нав'язливих спогадах («кадрах»), думках або кошмарах, що з'являються на стійкому тлі почуття заціпеніння, емоційної загальмованості, відчуженості від інших людей, безсловесності на навколишнє і уникнення дій і ситуацій, що нагадують про травму.

Синонімічними термінами до «посттравматичного синдрому» є поняття «травматичний невроз», «посттравматичний невроз» і «синдром тих, які вижили». «Травматичний невроз» як діагноз застосовувався воєнними психіатрами до кінця Другої світової війни, але при подальших розмірковуваннях науковців був виключений з офіційних класифікацій, як не відповідний етіології. У наступні десятиліття намітилася тенденція до виділення специфічних синдромів, характерних для постраждалих в різних катастрофах. Так виник термін «посттравматичний невроз» для визначення психологічних захворювань для тих, хто вижив при корабельних аваріях, який характеризував нав'язливі спогади, які пригнічували, емоційно знижували і викликали напади тривоги [317]. Жертвам Хіросіми був поставлений діагноз «синдром тих, які вижили», причиною якого стала асиміляція травматичного досвіду. Прояви цього синдрому варіюють в широкому діапазоні від зомбіподібної психічної заторможеності з вираженими особистісними порушеннями до здорової психічної адаптації з досить збереженою соціальною активністю.

Важливу роль у формуванні концепції посттравматичного синдрому зіграло вивчення особистісних змін в учасників локальних війн. На основі спостережень, зроблених в період бойових дій американської армії в Кореї, була виділена група психічних розладів, яка отримала назву «велика стресова реакція». Ці порушення визначалися як стан, виникаючий в ситуаціях, коли індивід піддається впливу значному фізичному навантаженню або вираженому емоційному стресу.

Важливість досліджень в цій області стала очевидною у середині 70-х рр. ХХ ст., коли американське суспільство вперше впритул зіштовхнулося із проблемами, викликаними дезадаптивними формами поведінки ветеранів В'єтнаму. Виявлене в процесі досліджень зростання числа актів насильства, що здійснюються цими особами, кількості суїцидів, їх неблагополуччя в сфері сімейних і виробничих відносин змусили суспільство вжити необхідних заходів щодо їх реабілітації. В рамках державної програми була створена спеціальна система дослідницьких центрів і соціальної допомоги ветеранам В'єтнаму. У подальші десятиліття вивчення цієї теми було продовжено, були проаналізовані

теоретичні і прикладні аспекти розвитку у колишніх військових комплексу несприятливих станів, що мають стресогенну природу.

До найбільш частих розладів віддаленого посттравматичного синдрому у колишніх військових відносяться «нав'язливі спогади, які повторюються», які часто набувають форму яскравих чуттєво-образних уявлень та супроводжуються страхом, пригніченням і сомато-вегетативними розладами, а також наростаючими станами відчуження і байдужості з втратою раніше властивих їм інтересів, почуттям провини, страхітливими сновидіннями бойового змісту і характерологічними змінами [314]. Також звертається увага на виражену специфіку психічних порушень, а також на динаміку розгортання картини посттравматичного синдрому. В багатьох випадках хворобливі переживання не зникають з часом і, стаючи все більш виразними, проявляються раптово на тлі зовнішнього благополуччя.

Нові дані, отримані в результаті досліджень, дозволили внести в 3-є видання офіційного американського діагностичного стандарту DSM-3 розділ, де міститься опис діагностичних критеріїв для визначення порушень, викликаних травмуючим впливом на психіку різних стресогенних факторів, що виходять за рамки звичайного людського досвіду. Даний комплекс симптомів отримав назву посттравматичного синдрому. З цього моменту означений синдром розглядається в якості самостійної нозології, хоча подальші дослідження і виявляють цілий ряд суперечливих і дискусійних моментів в цьому питанні.

У сучасній психологічній науці існують два основних напрями, що пояснюють внутрішню структуру виникнення посттравматичного синдрому. У західній психології будь-які травматичні розлади частіше трактуються як нормальна реакція людини на зверхінтенсивні (ненормальні) зовнішні впливи. Існує протилежна концепція, згідно з якою порушення, які мають у своїй основі травматичну природу, розглядаються або як хвороба, яку потрібно лікувати, або як глибинні аномальні трансформаційні зміни в психіці, які потребують відповідної корекції.

В основі основних моделей, що пояснюють походження посттравматичного синдрому, лежить певна психологічна концепція, яка внесла свій внесок у формування загальних уявлень про природу посттравматичних станів. Перша модель класифікації отримала назву реактивної. Головним її елементом є лінійна залежність між силою стресора і інтенсивністю порушення, яке виникає. В якості теоретичного обґрунтування цієї моделі можна використовувати біхевіористичну концепцію, в рамках якої і діє більшість західних фахівців. У цій моделі посттравматичний синдром розглядається як застосування бойових рефлексів, які допомагають людині виживати в умовах екстремальної ситуації, але в мирному житті істотно заважає процесу реадaptaції [318]. Відповідно до цієї теорії, ступінь і сила досліджуваного порушення інтерпретується за допомогою поведінкової моделі типу «стимул – реакція», що вказує на наявність певної кореляції між рядами деяких змінних.

Автори іншої біологічної моделі патогенезу посттравматичного синдрому в більшій мірі звертають увагу на порушення функцій ендокринної системи, викликані поза межним стресовим впливом [316]. Це виходить з того, що під час досліджень нейроендокринних змін у осіб з посттравматичним синдромом виявили виражені порушення обміну ендogenous опіоїдів (зокрема, низький рівень ендорфіну в плазмі крові), що дозволило розглядати хронічне виснаження ендogenous опіоїдної системи в якості одного з біохімічних чинників розвитку посттравматичного синдрому. Психологічна травма сприяє вивільненню ендogenous опіатів, що викликає полегшення внутрішнього стану людини. Посттравматичний синдром, можливо, є результатом ендogenous синдрому опіоїдної абстиненції. Є дані про підвищення рівня дофаміну і катехеламінов в плазмі осіб, які страждають посттравматичним синдромом.

Відповідно даної моделі була створена нейропсихологічна гіпотеза, яка узагальнює психофізіологічні і біохімічні дослідження в цій області. Будь-які подразники, які пов'язані з екстремальною ситуацією, викликають в мозку надмірну концентрацію гормону норепінетрина, що веде до порушення збалансованості реакцій збудження і гальмування. У цих випадках у осіб, які

страждають посттравматичними порушеннями, спостерігається гарячковий пульс і різкий стрибок кров'яного тиску, які за своєю інтенсивністю неадекватні ситуації, що склалася. В основі подібних збоїв в роботі ендокринних механізмів лежить факт тривалого перебування в зоні бойових дій, де військові довгий час відчують страх, почуття тривоги і злості. Це виявляється непосильним навантаженням для стресового апарату мозку, в результаті чого мозок може втратити здатність регуляції рівня гормонів.

Отже, основний внесок досліджень, проведених в рамках посттравматичного синдрому, полягає у виявленні та аналізі об'єктивних причин і нейробіологічних детермінант, що викликають постстресові порушення, а також в розробці методів, спрямованих на корекцію поведінки ветеранів і їх соціалізацію. У вітчизняних і зарубіжних дослідженнях доведено, що сила стресу, який виникає, далеко не повністю залежить від ступеня інтенсивності базової психогенії – у людей, що побували в одній і тій же екстремальній ситуації, можуть виникнути не аналогічні за силою і якістю посттравматичні порушення.

SECTION 8. THERAPY

8.1 Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker of adverse events of heart failure

Introduction. Heart failure (HF) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. It is established that simultaneously with the increase of the elderly, the prevalence of HF among the population increases, as well as the number of hospitalizations for HF, which is an important problem for health care [319]. HF is a pathological condition that is manifested by the inability of the circulatory system to provide the metabolic needs of the body. The classic symptoms are decreased exercise tolerance (due to shortness of breath and fatigue) [320] and fluid retention.

Chronic heart failure (CHF) is a progressive clinical syndrome that adversely affects the patient's [321] quality of life and mainly affects the elderly; the incidence doubles in men and triples in women with each decade after age 65 [322]. The European study EPidemiologia da Insuficiencia Cardiaca e Aprendizagem reported that the prevalence of heart failure in the group 25-49 years is 1.36%, in the 50-59-year-old group - 2.93%, in the 60-69-year-old group - 7.63% , in the group of 70-79 years - 12.67% and 16.14% in patients older than 80 years [323]. The prevalence of this phenotype of CHF is subject to large fluctuations and depends on the demographic situation in general and the intensity of correction of risk factors for cardiovascular disease (CVD) [324].

The 2016 European Society of Cardiology recommendations, a new classification of HF was introduced, according to which in addition to HF with reduced HFrEF (less than 40 %) and preserved left ventricular ejection fraction HFpEF (50 % or more) separated HF with intermediate left ventricular ejection fraction HFmrEF (40-49 %). At present, the epidemiology, pathophysiology, treatment and prognosis for the "gray zone" of HF with an intermediate fraction of left ventricular ejection remain insufficiently studied [325].

The distribution of patients with CHF by LVEF is based on the fact that the disease is based on various etiological factors. Framingham Heart Study proposes to classify heart rate according to the root cause of the disease: coronary heart disease (CHD), systemic hypertension, valvular heart disease or other diseases. Patients with CHF are more likely to suffer from heart valve disease, hypertension and atrial fibrillation [326]. Compared to patients with HFrEF, patients with HFpEF are usually elderly women with obesity and comorbidities such as diabetes, chronic lung disease, cancer, hypothyroidism, anemia, and chronic kidney disease [327]. Most patients with HF have multimorbidity, and the number of patients with three or more chronic comorbidities has increased from 68% in 2002 to 87% in 2020 [328].

Aim of the study. To study the parameters of diagnostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is in the prediction of lethal outcome and systemic inflammatory response syndrome in patients with heart failure.

Currently, the study of the role of systemic inflammation and immune activation in the development and progression of HF is the focus of researchers. Systemic inflammation is not inflammation in the full sense of the word; it reflects pro-inflammatory changes, which are manifested by the accumulation in the blood of chemokines and cytokines - mediators of inflammation, dissolved forms of their receptors, adhesion molecules, activation of cellular elements - leukocytes, lymphocytes, monocytes, platelets [329]. Cytokine-mediated systemic subclinical inflammation has been shown to be associated with activation of the sympatho-adrenal and renin-angiotensin systems, endothelial dysfunction, pro- and antioxidant imbalances, and other pathogenetic links of CHF. Given this, it becomes clearer the role of the immune inflammatory process in the induction and progression of myocardial remodeling and, accordingly, in increasing the severity of CHF [330].

When determining markers of systemic inflammation in patients with HF of ischemic origin, increased levels of proinflammatory cytokines (such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1) (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and their soluble receptors), with the progression of CH. Hyperexpression of proinflammatory cytokines impairs the course of HF through mechanisms of inhibition of protein biosynthesis,

intracellular glucose transport, activation metalloproteinases, inhibition myocardial and peripheral muscle contractility, formation of nitric oxide by endothelium, and muscle stimulation and apoptosis stimulation [331].

The study of the above markers of inflammation is limited due to their high cost and necessitates the search for available markers that could be used both to assess the adverse course of HF and to determine the risk of complications or adverse prognosis.

In clinical practice, a more accessible method is to determine the markers of inflammation by the content of leukocytes and the study of the leukocyte formula according to the general blood test.

White blood cell counts are a classic marker of systemic inflammation in CVD, but data on their association with HF are conflicting.

Many studies show the involvement of neutrophils in the progression of HF, as they respond to inflammation by promoting overexpression of pro-inflammatory cytokines, namely α -TNF, IL-6, which have a destructive effect on the myocardium, leading to decreased pumping function of the heart and complications [332]. As regulators of both innate and adaptive immune responses, neutrophils can influence chronic immune response and affect the function of dendritic cells as well as lymphocytes. It is believed that lymphopenia is more common in stressful conditions such as HF, due to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. Activation of this link leads to the secretion of cortisol, and increased levels of cortisol lead to a decrease in the relative concentration of lymphocytes. Lymphopenia, found in patients with acute or chronic heart failure, regardless of etiology correlates with the severity of the disease and is a negative prognostic marker associated with increased mortality [333].

A number of researchers have proposed the definition of NLR as an additional marker of systemic inflammation, which appeared as a prognostic indicator of poor prognosis in CVD [334]. This indicator can be determined by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes. NLR provides information on two pathophysiological pathways: neutrophils (associated with a rapid immune response

and elevated levels of free radicals responsible for tissue damage) and lymphocytes (associated with a chronic adaptive immune response) [333].

Increased NLR levels indicate endothelial damage and dysfunction as a result of increased neutrophil secretory activity, which can lead to an unfavorable prognosis in CVD [335]. According to the literature, in modern cardiology, studies have shown that NLR is an independent predictor of outcome in patients with stable coronary heart disease and a predictor of short - and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes ((ST-segment elevation myocardial infarction) (STEMI)) and heart transplantation [333]. In addition, NLR can also be used to risk stratification in patients with both CHF and acute HF decompensation. According to American colleagues, a higher rate of NLR is associated with increased mortality within 30 days in acute decompensation of HF [336]. Therefore, the studied indicator is higher, the worse the prognosis.

In a study on HF patients performed by Yan et al. it was shown that high NLR is associated with a higher rate of major cardiovascular events in elderly patients with HF [333]. A multicenter study conducted by Delcea et al. [333] confirmed that SNL correlates with disease severity and is a prognostic marker associated with an increased risk of mortality.

Thus, understanding the pathophysiology of HF and the role of inflammatory markers can optimize the clinical management of patients with HF and reduce adverse clinical consequences. More and more works confirm the idea of SNL monitoring as an auxiliary marker of severity and, most importantly, poor prognosis in patients with HF.

REFERENCES

1. Высочина Г. И., Ершова Э. А. Содержание и состав флавонолов тарана альпийского, произрастающего в Сибири // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. –2010. – Том 8, Вып. 1. – С. 62-69.
2. Flavonols. – URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/flavonols>
3. Флавонол проти Альцгеймера. Асоціація дієтологів України. URL: <https://uda.in.ua/> згідно публікації Holland T, et al «Dietary flavonols and risk of Alzheimer dementia» Neurology, 2020; DOI:10.1212/WNL.0000000000008981
4. Высочина Г. И., Храмова Е. П. Компонентный состав флавонолов и их содержание в таране альпийском *Aconogonon alpinum* (All.) Schur произрастающем на Алтае // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – Т. 18. – С. 561-568.
5. Макаренко О. А., Левицкий А. П. Физиологические функции флавоноидов в растениях // Физиология и биохимия культ. растений. – 2013. – Т. 45., № 2. – С. 100-112.
6. Кузьмішина І. І., Коцун Л. О. Лікарські рослини : методичні рекомендації до лабораторних занять для магістрів біологічного факультету / Ірина Іванівна Кузьмішина, Лариса Олександрівна Коцун. – Луцьк: Друк ПП Іванюк В.П., 2017. – С. 16 (64 с.).
7. Лікарські рослини і лікарська рослинна сировина, які містять фенольні сполуки, алкалоїди і різні групи БАР. Товарознавчий аналіз. Модуль 2 : навчально-методичний посібник з фармакогнозії з основами фітокосметики для студентів 3 курсу фармацевтичного факультету (спеціальність «Технології парфумерно-косметичних засобів») / уклад. С. Д. Тржещинський, В. С. Доля, О. М. Денисенко [та ін.]. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. – С. 58-61 (136 с.)
8. Органическая химия / Под ред. Тюкавкиной Н. А. – М.: Дрофа, 2009. – С. 415-492.

9. Яковлева А. И., Семенова В. В. Биологически активные вещества пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare* L., произрастающей в центральной Якутии //Химия растит. сырья. – 2010. – № 3. – С.147-152.

10. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. – Казань: Казанский университет, 2001. – С. 194-221.

11. Бондарюк Е. В., Сенчук В. В. Модифицирующее действие флавонолов на гемоглобин: : Матер. Межд. Научн. Конф. «Лекарственные средства и биологически активные соединения». 11-12 октября 2007 г. Гродно, С. 17-19.

12. Singh N. K., Rani M., Sharmila R. T., et al. Flavonoids in rice, their role in health benefits // MOJ Food Process Technol. – 2017. – Vol.4(3). – P. 96-99. DOI:10.15406/mojfpt.2017.04.00095

13. Crozier A., Burns J., Aziz A., Stewart A., Rabiasz H., Jenkins G., Edwards C., Ejelean M. Antioxidant flavonols from fruits, vegetables and beverages: measurements and bioavailability // Biol. Res. – 2000. – Vol. 33, N. 2. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602000000200007>

14. Nothlings U., Murphy S., Wilkens L., Henderson B., Kolonel L. Flavonols and pancreatic cancer risk: The Multiethnic Cohort Study // American Association for Cancer Research. – 2007. – Vol. 67, Iss. 9. – P. 856.

15. Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдунь К.В. Полифенольные соединения черники: особенности биологической активности и терапевтических свойств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10-2. – С. 221-228.

URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7472>

16. Тихонова О. А., Шеленга Т. В. Биологически активные вещества ягод черной смородины в условиях Северо-Запада России // Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции. – 2019. – Т. 180 (3). – С. 50-58. DOI:10.30901/2227-8834-2019-3-50-58

17. Алексанян К. А., Ткачук Л. А. Технология производства фруктово-ягодных натуральных вин . – Минск: «Беларуская навука». – 2012. – С. 79 (246 с.).

18. Tazzini N. Flavonols: definition, structure, food sources. –

URL: <https://www.tuscany-diet.net/2014/03/04/flavonols-definition-structure-foods/>

19. Голозерный ячмень. 2016. // Зерно. URL: <https://www.zerno-ua.com/journals/2012/iyul-2012-god/golozernyy-yachmen/>

20. Effect of Orally Administered Cisapride, Bethanechol, and Erythromycin on the Apparent Efficiency of Colostral IgG Absorption in Neonatal Holstein-Friesian Calves / S. M. Ghoreishi, M. Nouri, A. Rasooli [et al.] // J. of Veterinary Internal Medicine. – 2015. – Vol. 29, No 2. – P. 714–720.

21. Albera E. The comparison of antioxidative/oxidative profile in blood, colostrum and milk of early post-partum cows and their newborns / E. Albera, M. Kankofer // Javma-journal of the American Veterinary Medical Association. – 2010. – Vol. 236, No 10. – P. 1098–1103.

22. Randomized clinical trial evaluating metabolism of colostral and plasma derived immunoglobulin G in jersey bull calves / K. M. Pipkin, J. V. Hagey, M. C. Rayburn [et al.] // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2015. – Vol. 29, No 3. – P. 961–966.

23. Patel S. Ensuring optimal colostrum transfer to newborn dairy calves / S. Patel, J. Gibbons, D. C. Wathes // Cattle Practice. – 2014. – Vol. 22(1). – P. 95–104.

24. Establishment and Characterization of an Omasal Epithelial Cell Model Derived from Dairy Calves for the Study of Small Peptide Absorption / Xu Qingbiao, Wu Yueming, Liu Hongyun [et al.] // Plos One. – 2014. – Vol. 9(3), No e88993.

25. Enterocytes membranes of the small intestine at pathology and conditions of hibernation / Tomchuk, V., Gryshchenko, V., Tsvilikhovskyi V. [et al.]. Czech Republic: University of Veterinary and Pharma-ceutical Sciences in Brno, 2019.

26. Грищенко В. А. Активация фосфоліпідним препаратом репаративних процесів в уражених органах і тканинах при ентеропатології новонароджених телят / В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2004. – т. 76, № 6. – С. 111–116.

27. Corrective effect of milk phospholipids in pathological conditions / Tomchuk V., Gryshchenko, V., Vlizlo, V. [et al.]. Iași Editura Ion Ionescu de la Brad, 2019.

28. Мельничук Д. О. Роль молозива у формуванні імунітету в новонароджених телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Науковий вісник НУБіП України. – 2015. – Вип. 205. – С. 328–335.

29. Melnytchuk D. O. The role of acid-base status and the milk phospholipids in formation of colostrum immunity of newborn calves / D. O. Melnytchuk, V. A. Gryshchenko. Kiev: CP Komprint, 2015.

30. Ефективність ветпрепаратів у формі ліпосомальної емульсії для лікування тварин / В. В. Влізло, О. І. Віщур, І. В. Кичун [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2010. – № 10. – С. 11.

31. Хомич В. Т. Особливості ультраструктурних змін епітеліоцитів з посмуговою облямівкою слизової оболонки порожньої кишки у перехворілих на ентеропатологію телят / В. Т. Хомич, В. А. Грищенко // Біологія тварин. – 2004. – Т. 6, № 1–2. – С. 332–338.

32. Скляр О. І. Застосування препаратів крові при лікуванні та профілактиці шлунково-кишкових захворювань новонароджених телят / О. І. Скляр // Вісник Сумського нац. аграрн. ун-ту. Серія: “Ветеринарна медицина”. – 2004. – № 2. – С. 130–132.

33. Melnychuk D.O. Biochemical mechanisms of recovery of acid-base homeostasis in the body of newborn calves at enteropatolohiyi their adjustment / D.O. Melnychuk, V.A. Grishchenko // Biological Resources and Nature Menagment. – 2013. – т. 5, № (5–6). – С. 57–68.

34. Хижняк С. В. Структурний стан мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів за дії екзогенних чинників / С. В. Хижняк, В. А. Грищенко, Л. І. Степанова [та ін.] // Вісник Харківського нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. – 2011. – Серія біологія. – Вип. 13, № 947. – С. 196–200.

35. Жиророзчинні вітаміни у ветеринарній медицині та тваринництві / [Влізло В. В., Куртяк Б. М., Вудмаска І. В. та ін.]. – [2-ге вид., доп. і переробл.] – Л.: СПОЛОМ, 2015. – 436 с.

36. Мирошніченко Е. Б. Селен-цеолитовые препараты при диарее телят / Е. Б. Мирошніченко // Ветеринария. – 2008. – № 6. – С. 50.

37. Лікувально-реабілітаційні заходи при шлунково-кишкових розладах травлення у телят / М. Цвіліховський, В. Грищенко, В. Береза [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2003. – № 11. – С.16–17.
38. Овод А. С. Профилактика диарей новорожденных телят пробиотиками / А. С. Овод, В. В. Мосейчук // Ветеринария. – 2007. – № 2. – С. 6.
39. Hiroshi S. Fecal Trimethylamine, Lactate and Volatile Fatty Acid Concentrations and Their Relationships with Diarrhea in Newborn Dairy Calves / S. Hiroshi // J. of Veterinary Medical Science. – 2010. – Vol. 72, No 12. – P. 1551–1555.
40. Calves with diarrhea and a water-electrolyte balance / Dratwa-Chalupnik, Alicja; Herosimczyk, Agnieszka; Lepczynski, Adam [et al.] // Medycyna Weterynaryjna. – 2012. – Vol. 68, No 1. – P. 5–8.
41. Сидоренко О. Ф. Методи та засоби профілактики гіповітамінозів і мікроелементозів у тварин / О. Ф. Сидоренко // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 5. – С. 34.
42. Hiroshi S. Fecal trimethylamine, lactate and volatile fatty acid concentrations and their relationships with diarrhea in newborn dairy calves / S. Hiroshi // J. of Veterinary Medical Science. – 2010. – Vol. 72, N 12. – P. 1551–1555.
43. Мельничук Д. О. Показники ліпідного і фосфоліпідного спектрів плазми крові за репаративної терапії при неонатальній ентеропатології телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2005. – т. 77, № 1. – С. 89–95.
44. Udut V. V. Effects of phospholipid hepatoprotectors on apoptosis during experimental liver pathology induced by isoniazid and paracetamol / V. V. Udut, A. I. Vengerovsky, A. M. Dygai // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 154, N 5. – P. 614–617.
45. Change of plasma volume, osmolality, and acid base status in healthy calves after feeding of milk and water- and milk-based oral rehydration solutions / L. Bachmann, B. Schmidt, U. Rauwolf [et al.] // J. of Dairy Science. – 2012. – Vol. 95, No 10. – P. 6006–6014.
46. Protein and energy intakes affected amino acid concentrations in plasma, muscle, and liver, and cell signaling in the liver of growing dairy calves / A. G. Rius,

H. A. Weeks, J. Cyriac [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2012. – Vol. 95, No 4. – P. 1983–1991.

47. Gryshchenko V. A. Zhovchno-kyslotnyj sklad krovi ta zhovchi v teljat za enteropatologii' ta zastosuvannja fosfolipidiv moloka [Blood and acid composition of blood and biles in calves at enteropatology and application of milk phospholipids] / V. A. Gryshchenko // *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*. – 2019. – 10, No 4. – P. 36–42. doi: 10.31548/ujvs2019.04.005 (in Ukrainian).

48. Age-related changes in the concentrations of acute phase proteins and some variables of protein metabolism in calves / Cs Tothova, O. Nagy, H. Seidel [et al.] // *Wiener Tierarztliche Monatsschrift*. – 2011. – Vol. 98, No 1–2. – P. 33–40.

49. Gryshchenko V. Modification of modeling method of toxic dystrophy of liver in rats. In: Nadykto V. (eds) / Gryshchenko V., Danchenko O., Musiychuk, V. *Modern Development Paths of Agricultural Production*. Springer, Cham., 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-14918-5_67.

50. Груздева О. А. Особливості захворюваності гострих кишкових інфекцій в сучасному мегаполісі / О. А. Груздева, Г. Г. Марьин // *Мат. III Ежегод. Всерос. конгр. по инфекцион. болезн.* – М., 2011. – Москва, 28–30 берез. 2011. – С. 83.

51. Calves with diarrhea and a water-electrolyte balance / A. Dratwa-Chalupnik, A. Herosimczyk, A. Lepczynski [et al.] // *Medycyna Weterynaryjna*. – 2012. – Vol. 68, No 1. – P. 5–8.

52. Blood plasma lipidome profile of dairy cows during the transition period / S. Imhasly, C. Bieli, H. Naegeli [et al.] // *BMC Veterinary Research*. – 2015. – Vol. 11, No 252.

53. Грищенко В. А. Структурні зміни мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки за дії кадмію та при застосуванні ліпосом / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, С. В. Хижняк // *Біологія тварин*. – 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 513–517.

54. Кузнецова Л., Бабаджан В., Фролов В. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник. Київ: ООО «Полиграф плюс». 2012: 922.

55. Візір В., Деміденко О., Школовий В. Радіаційні ураження: навчально-методичний посібник до практичних занять з внутрішньої медицини (військова

терапія) для студентів 5 курсу медичних факультетів. Запоріжжя: ЗДМУ. 2019: 63.

56. Arends M., Wyllie A. Apoptosis and necrosis mechanisms and role in pathology. *Intern. Rev. Cytol.* 1991; 32: 223-326.

57. Гусев Н. Протеинкиназы: строение, классификация, свойства и биологическая роль. *Соросовский образовательный журнал.* 2000; 12: 4-12.

58. Чорна І., Висцький І. Біохімія мембран: навчальний посібник. Суми: СумДУ. 2015: 72.

59. Раєцька Я., Строцька Є., Мандрик С., Преображенська Т., Остапченко Л. Дослідження молекулярних механізмів внутрішньоклітинної передачі сигналу за умов злякисного росту та променевої терапії. *Фізика живого.* 2010; 18 (2): 136-41.

60. Smith J., Francis S., Walsh K., Kumar S., Corbin J. Autophosphorylation of Type I β cGMP-dependent protein kinase increases basal catalytic activity and enhances allosteric activation by cGMP or cAMP. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (34): 20756-62.

61. Racioppi L., Means A. Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase 2: Roles in Signaling and Pathophysiology. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (38): 31658-65.

62. Liu S., Zhang Y., Zhao Y. Signal transduction in lymphocytes after low dose radiation. *Chin. Med. J.* 1994; 107 (6): 431-6.

63. Tokumitsu H., Enslin H., Soderling T. Characterization of a Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase cascade. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (33): 19320-4.

64. Alekberzade A.V., Lipnitsky E.M. Lower extremity varicose vein disease: Textbook for medical students. M.: Publishing house of FSBEI of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 2017: 25 p. [in Russian].

65. Hoshchynsky V.B., Kokhan R.S. Some issues of pathogenesis of lower extremity varicose vein disease: the data of histological, morphometric and electronic microscopy examinations. *Visnyk naukovykh doslidzhen.* 2015; (4): 50-55. [in Ukrainian].

66. Kovalchuk L.Ya., Venher I.K., Hoshchynsky V.B. Clinical phlebology: Textbook. Ternopil. Ukrmedknyha. 2008: 288 p. [in Ukrainian].
67. Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A. Chronic venous disorders: pathogenesis specificities and rational approaches to therapy. RMJ Meditsinskoe obozrenie. 2018; (4): 25-29. [in Russian].
68. Khorev N.G., Khorev N.G., Sokolov A.V. Radiofrequency ablation and traditional phlebectomy in patients with primary venous disorder. Bulletin meditsinskoy nauki. 2019; 2 (14): 45-49 [in Russian].
69. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M. Fundamentals of clinical phlebology. M.: ZAO Shiko. 2013:336 p. [in Russian].
70. Shikhmetov A.N., Lebedev N.N., Shafalinov V.A. Results of radiofrequency ablation of lower extremity saphenous veins in hospital-replacing conditions. Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre. 2017; 12. (4): 81-86. [in Russian].
71. A cost effectiveness analysis of surgery, endothermal ablation, ultrasound-guided foam sclerotherapy and compression stockings for symptomatic varicose veins. G. Marsden, M. Perry, A. Bradbury [et al.]. Eur. J. Vasc. and Endovasc. Surg. 2015; 50 (6): 794–801.
72. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). EurJ Vasc Endovasc Surg. 2015;49: .678-737.
73. Eklof B., Perrin M., Delis K.T. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. J Vasc Surg. 2009; 49(2): 498-501.
74. Glovizki P. Handbook of venous disorders (Guidelines of the American Venous Forum). London: Hoder Arnold. 2009: – 744 p.
75. Lim C.S., Lim C.S., Davies A.H. Pathogenesis of primary varicose veins. The British Journal of Surgery. 2009; 96(11): P.1231-1242.
76. Kakkos S.K., Rivera M.A., Matsagas M.I. Validation of the new venous severity scoring system in varicose vein surgery. J Vasc Surg. 2003; 38(2): 224-228.

77. Krysa J., Rij A.M. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 2012; 27(7): 329-335.
78. Naoum J.J., Hunter G.C., Woodside K.J. Current Advances in the Pathogenesis of Varicose Veins. *Journal of Surgical Research*. 2007; 141(2): 311-316.
79. Passman M.A., McLafferty R.B., Lentz M.F. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program. *J Vasc Surg* 2011;54 (6): 2-9.
80. Perrin M. Traitement chirurgical endovasculaire des varices des membres inférieurs. *Techniques et résultats. Tech Chir Vasc*. 2007 ;43: 161.
81. Pfisterer L., König G., Hecker M. Pathogenesis of varicose veins – lessons from biomechanics. *Vasa*. 2014; 43(2): 88-99.
82. Ricci M.A., Emmerich J., Callas P.W. Evaluating chronic venous disease with a new venous severity scoring system. *J Vasc Surg*. 2003; 38(5):909-915.
83. Vasquez M.A, Rabe E, McLafferty R.B. Revision of the venous clinical severity score: Venous outcomes consensus statement: Special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg*. 2010; 52(5): 1387-96.
84. Vasquez M.A., Wang J., Mahathanaruk M. The utility of the Venous Clinical Severity Score in 682 limbs treated by radiofrequency saphenous vein ablation. *J Vasc Surg*. 2007; 45(5): 1008-1014.
85. Schiffman HR. [Sensation and perception: An integrated Approach]. 5th ed. St Petersburg: Piter; 2003. Russian.
86. Gwiazda J, Bauer J, Thorn F, Held R. Meridional amblyopia does result from astigmatism in early childhood. *Clinical Vision Science*. 1986;1:145–52.
87. Harvey EM, McGrath ER, Miller JM, et al. A preliminary study of astigmatism and early childhood development. *J AAPOS*. 2018 Aug;22(4):294-298. doi: 10.1016/j. jaapos.2018.03.004.
88. Hubel DH. *Eye, brain, and vision* New York: Scientific American Library;1988.

89. Harvey EM, Miller JM, Apple HP, et al. Accommodation in astigmatic children during visual task performance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Aug 7;55(8):5420-30. doi: 10.1167/iovs.14-14400.

90. Harvey EM. Development and Treatment of Astigmatism-Related Amblyopia. *Optom Vis Sci*. 2009 Jun;86(6):634-9. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181a6165f.

91. Harvey EM, Dobson V, Miller JM, Clifford-Donaldson CE. Amblyopia in astigmatic children: Patterns of deficits. *Vision Res*. 2007 Feb;47(3):315-26. doi: 10.1016/j.visres.2006.11.008.

92. Hess RF, Thompson B, Baker DH. Binocular vision in amblyopia: structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic Physiol Opt*. 34 146–162 10.1111/opo.12123.

93. Vit VV. [The structure of the human visual system] Odessa: Astroprint; 2003.

94. Polat U, Bonnef Y, Ma-Naim T, et al. Spatial interactions in amblyopia: Effects of stimulus parameters and amblyopia type. *Vision Res*. 2005 May;45(11):1471-9. doi: 10.1016/j.visres.2004.12.014.

95. Freeman RD, Mitchell DE, Millodot M. A Neural Effect of Partial Visual Deprivation in Humans. *Science*. 1972 Mar 24;175(4028):1384-6. doi: 10.1126/science.175.4028.1384.

96. Mitchell DE, Freeman M, Millodot M, Haegerstrom G. Meridional amblyopia: evidence for modification of the human visual system by early visual experience. *Vision Res*. 1973 Mar;13(3):535-8. doi: 10.1016/0042-6989(73)90023-0.

97. Dobson V, Miller JM, Harvey EM, Mohan KM, et al. Amblyopia in astigmatic preschool children. *Vis Res*. 2003 Apr;43(9):1081–90. doi: 10.1016/s0042-6989(03)00014-2.

98. Rozhkova GI, Belozerov AE, Lebedev DS. [Visual acuity measurement: uncertain effect of the low-frequency components of the optotype fourier spectra]. *Sensornyye sistemy*. 2012;26(2):160-71. Russian. 15. Rozhkova GI. [LogMAR for visual acuity is worse than horsepower for electric lamp]. *Sensornyye sistemy*. 2017;31(1):29-41. Russian.

99. Colenbrander A. The historical evolution of visual acuity measurement. *Vis Impair Res*. 2008;10:57–66.

100. Shamshinova AM, Volkov VV. [Functional methods of research in ophthalmology]. Moscow: Meditsina; 1999. Russian.
101. ISO 8596. International Standard. Ophthalmic optics. Visual acuity testing. Standard optotype and its presentation. 2nd edition. Geneva; 2009.
102. ISO 8597. International Standard. Optics and optical instruments. Visual acuity testing. Method of correlating optotypes. Geneva; 1994.
103. Bondarko VM, Danilova MV. What spatial frequency do we use to detect the orientation of a Landolt C? *Vision Res.* 37(15):2153–76.
104. Bondarko VM, Semenov LA. [Acuity and Hyperacuity for Pupils of 11–17 Years Old]. *Fiziol Cheloveka.* 2012 MayJun;38(3):56-61. Russian.
105. Graf M, Becker R. Determining visual acuity with LH symbols and Landolt rings. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1999 Aug;215(2):86-90. doi: 10.1055/s-2008-1034677.
106. McGraw P, Winn B, Whitaker D. Reliability of the Snellen chart. *BMJ.* 1995 Jun 10;310(6993):1481-2. doi: 10.1136/ bmj.310.6993.1481.
107. Onufreichuk ON, Rozenblium Yu.Z. [Using vector analysis to study refractive errors in school children]. In: [Ocular biomechanics. Collection of science works]. Moscow; 2005. p.138-43. Russian.
108. Kolomiyets V, Bandura M, Kolomiyets N. [Meridional vernier visual acuity in children and adults with hypermetropic astigmatism]. *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa.* 2015; 3(26):27-34. Russian.
109. Kolomiyets V, Bandura M, Kolomiyets N. [Peculiarities of vernier monocular and binocular visual acuity in the retinal orthogonal meridians in patients with hypermetropic astigmatism]. *ScienceRise.* 2015; 6/4(11):38-44. Russian. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45310
110. Looking back on 25 years of annual reporting on the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2020. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting_en. doi:10.2810/199193.

111. European Drug Report 2020: Trends and Developments. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Publications Office of the European Union, Luxembourg. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en. doi:10.2810/420678.

112. International Narcotic Control Board. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2020 – Statistics for 2018 (E/INCB/2019/2). Electronic resource. URL: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2019/Narcotic_Drugs_Technical_Publication_2019_web.pdf.

113. Wilson N., Kariisa M., Seth P., Smith H. 4th, Davis N.L. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2017-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 20; 69(11):290-297. doi: 10.15585/mmwr.mm6911a4.

114. Kelty E., Hulse G., Joyce D., Preen D.B. Impact of Pharmacological Treatments for Opioid Use Disorder on Mortality. CNS Drugs. 2020 Jun; 34(6):629-642. doi: 10.1007/s40263-020-00719-3.

115. Babakhanian M., Zarghami M., Alipour A., Khosravi A., Hashemi-Nazari S.S., Saberi M., Ghadirzadeh M.R. An Estimation of Drug-Related Deaths in Iran, Using the Capture-Recapture Method (2014-2016). Addict Health. 2020 Apr; 12(2):87-97. doi: 10.22122/ahj.v12i2.266.

116. Heung Y., Reddy A. How to Use Methadone in an Era of an Opioid Epidemic. Curr Treat Options Oncol. 2020 Mar 19; 21(4):30. doi: 10.1007/s11864-020-0724-4.

117. State Service of Ukraine for Medicines and Drug Control. Report on the drug situation in Ukraine for 2019. Electronic resource. URL: https://cmhmda.org.ua/wp-content/uploads/2020/03/Zvit_shchodo_narkotychnoi_ta_alkoholnoi_sytuatsii_v_Ukraini_za_2019_rik.pdf.

118. Korzhov V.I. Carbon monoxide (literature review)/V.I.Korzhov, A.V.Vidmachenko, M.V.Korzhov //Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine.- 2010, vol. 16, № 1. - P.23–37.

119. Intoxications au monoxyde de carbone signalées au système de surveillance. Bulletin du 15 février 2010, Institut de veille sanitaire, www.invs.sante.fr, 1 - 3 (2010).

120. Loer S.A. Cardiopulmonary bypass increases endogenous carbon monoxide production / Loer S.A., Schober P., Kalmanowicz M., Schwarte L.A. // *J Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2009. — 23, № 6. — P. 802–806.

121. Meyns B. Endogenous carbon monoxide production: a rare and detrimental complication of extracorporeal membrane oxygenation/Meyns B., Hermans G., Wilmer A., Knockaert D. // *ASAIO J.* — 2008. — 54, № 6. — P. 633–635.

122. Rosemary H. Waring. *Molecules of death* / Rosemary H. Waring, Glyn B. Steventon, Steve C. Mitchell // Imperial College Press, 2007. — P. 38. — ISBN 1-86094-814-6.

123. Suliman H.B. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis / Suliman H.B., Carraway M.S., Tatro L.G., Piantadosi C.A.// *J. Cell. Sci.* — 2007. — 15. — P. 299–308.

124. D Ornish et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA.* 1998, 280 (23): 2001-7. DOI: 10.1001 / jama.280.23.2001.

125. Michael Greger. A Whole Food Plant-Based Diet Is Effective for Weight Loss: The Evidence. *Am J Lifestyle Med.* 2020; 14(5):500-510. doi: 10.1177/1559827620912400. eCollection Sep-Oct 2020.

126. Francesca L Crowe 1, Paul N Appleby, Ruth C Travis, Timothy J Key. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(3):597-603. doi: 10.3945/ajcn.112.044073. Epub 2013 Jan 30.

127. Anthony Crimarco, Sparkle Springfield, Christina Petlura et al. A randomized crossover trial on the effect of plant-based compared with animal-based meat on trimethylamine-N-oxide and cardiovascular disease risk factors in generally healthy adults: Study With Appetizing Plantfood-Meat Eating Alternative Trial (SWAP-MEAT). *Am J Clin Nutr.* 2020; 112(5):1188-1199. doi: 10.1093/ajcn/nqaa203.

128. Daan Kromhout, Alessandro Menotti, Hugo Kesteloot, and Susana Sans. Prevention of Coronary Heart Disease by Diet and Lifestyle. Evidence From Prospective Cross-Cultural, Cohort, and Intervention Studies. *Circulation.* 2002;105:893–898. doi.org/10.1161/hc0702.103728

129. Marita C Bautista, Margurite M Engler. The Mediterranean diet: is it cardioprotective? Prog Cardiovasc Nurs. 2005; 20(2):70-6. doi: 10.1111/j.0889-7204.2005.04558.x.

130. Miguel A. Martínez-González, Alfredo Gea, Miguel Ruiz-Canela. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. Circulation Research. 2019; 124:779–798. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313348

131. Michael Greger. Plant-based Diets <https://nutritionfacts.org/topics/plant-based-diets/>

132. Michael Greger. Dietary fibre <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/nutrients-food-and-ingredients/dietary-fibre.html?start=3>

133. Алексеевко Н.В., Лукашук В.Д., Бекетова Г.В. Імунологічний гомеостаз новонароджених з перинатальними гіпоксичними ураженнями центральної нервової системи. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ: Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженням нервової системи.-К.: Фенікс, 2001.- С.31-33.

134. Алиев З.М., Рзаев Р.Н., Мамедова М.М., Абазова Н.Н. Перинатальные поражения нервной системы у детей, динамика синдромов и особенности лечения. Там же.- С. 33-36.

135. Зайко Н.Н., Быць Ю.В. Патологическая физиология.-К.: Логос, 1996.- 648 с.

136. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. - СПб., ЭЛБИ-Спецлит, 2000. - 624 с.

137. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. - СПб., ЭЛБИ, 2000. - 688 с.

138. Кондрашевская М.В., Сергеев В.И., Ляпина Л.А., Смолина Т.Ю. Некоторые аспекты действия комплекса гепарин-серотонин на кровь и кровотоки // Изв. РАН. Сер. биол. - 1998. - №1. - С.98-101.

139. Литвицкий П.Ф. (ред) Патофизиология. Курс лекций.-М., Медицина,1996.-752 с.

140. Мартинюк В. Ю. (ред) Класифікація уражень нервової системи у дітей та підлітків. – К.: Фенікс, 2001. – 192 с.
141. Мещерінова Г.В., Могілевкіна І.О. Особливості неврологічного статусу новонароджених з перинатальною гіпоксією. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ: Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженням нервової системи.-К.: Фенікс, 2001. - С.153-155.
142. Михайличенко Б.В., Видиборець С.В. Метод кількісного визначення гепарину в біосубстратах // Лаб. діагностика. - 2000. - №4. - С.53-56.
143. Панасюк Л.О., Невірковець А.А., Стецюк Р.А. Неонатальні судоми при гіпоксично-ішемічному ушкодженні головного мозку у новонароджених. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ: Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженням нервової системи.-К.: Фенікс, 2001.- С. 159- 161.
144. Беленков Ю. Н., Терновой С. К., Беличенко О. И. Клиническое применение МРТ с контрастным усилением. М., Видар, 1996, с. 67-97.
145. Габуня Р. И., Колесникова Е. К. КТ в компьютерной диагностике. М., Медицина, 1995, с. 134-154.
146. Кармазановский Г. Г., Вилявин М. Ю., Никитаев М. С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М., Паганель-Бук, 1997, 358 с.
147. Клиническое руководство по УЗ-диагностике. Под ред. Митькова М. В. Т. 1. М., Видар, 1996, 335 с.
148. Ринке П. А., Сеницын В. Е. Перспективы развития контрастных средств для МР-томографии. Мед. визуализация, 1996,1:17-29.
149. Соколов Л. К., Минушкин О. Н., Саврасов В. М., Терновой С. К. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. М., Медицина, 1987, с. 45-73.
150. Терновой С. К., Сеницын В. Е. Электронный учебный атлас магнитно-резонансной и компьютерной томографии брюшной полости. М., Видар, 2000.
151. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., Геотар Медицина, 1999, с. 74-83.

152. Портной Л.М., Сташук Г.А. Возможности использования МРТ при диагностике рака желудка., Москва, 2003 год Пособие для врачей (лучевых диагностов, хирургов, онкологов)
153. Портной Л.М. с соавт. , Методика МР холангиопанкреатографии в диагностике заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой.. М., 2003 , Методические рекомендации.
154. A Global Text Book of radiology, 2-d vol. The Nicer centennial Book, Merit Communications, 1995, p. 1034-1041. oxide. AJR, 1996, 166: 379-384
155. Edelman, Hesselink, Zlatkin, Crues , Clinical Magnetic Resonance Imaging, Third Edition, volum 3, 2005.
156. Князькина О. В. Микробиоценоз кишечника у больных хроническим гепатитом С и его коррекция : автореф. дис. на соискание науч. степени к-та мед. наук : 14.01.09. Москва, 2013. 25 с.
157. Бабак О. Я. Хронические гепатиты : монография. Киев : Блиц-Информ, 1999. 208 с.
158. Кишечная микрофлора и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами В и С / А. С. Созинов и др. Журн. микробиол. 2002. № 1. С. 61–64.
159. Ходосевич Е. Г. Коррекция изменений микрофлоры толстой кишки у больных с хроническими заболеваниями печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997. № 2. С. 78–80.
160. Патогенетичне значення дисбіотичних порушень мікрофлори кишечника у хворих на хронічні форми НСV-інфекції / В. М. Козько та ін. Мечниковські читання-2018 : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 17–18 трав. 2018 р. Харків : ХНМУ, 2018. С. 56–58.
161. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М. Д. Ардатская и др. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2015. № 117(5). С. 13–50.

162. Анохина Г. А., Скопиченко С. В. Современные аспекты микрoэкологического дисбаланса, профилактика и лечение. Журнал практичного лікаря. 2001. № 4. С. 20–24.

163. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии / С. И. Ситкин и др. Альманах клинической медицины. 2018. № 46 (5). С. 396–425.

164. Состояние нормальной микрофлоры кишечника у детей дошкольного возраста, проживающих в экологически неблагоприятном регионе / Л. А. Леванова и др. Журн. микробиол. 2002. № 1. С. 64–67.

165. Кириченко И. М. Состояние иммунологической реактивности у детей с дисбактериозами кишечника. Вісник Вінницького державного медичного університету. 1998. № 1. С. 130–131.

166. Биологические эффекты интерферона, продуцируемого рекомбинантными бактериями препарата-пробиотика субалин / В. А. Белявская и др. Журн. микробиол. 2003. № 2. С. 102–109.

167. Профілактичний біопрепарат субалін : пат. 26068 С1 Україна : МПК А 61 К 35/74; С 12 N 1/21. / В. В. Смирнов, І. Б. Сорокулова, Л. С. Сандахчів та ін. (UA). № 93006450 ; заявл. 07.07. 93 ; опубл. 30.04.99, Бюл. № 2. 10 с.

168. Адьювантные свойства рекомбинантного пробиотика субалина, продуцирующего интерферон / В. А. Белявская и др. Журн. микробиол. 2001. № 6. С. 77–82.

169. Досвід застосування пробіотику з імуномодулюючою дією у хворих на хронічний гепатит С / К. В. Юрко та ін. Мечниковські читання-2020 : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 5–6 лист. 2020 р. Харків : ХНМУ, 2020. С. 177–181.

170. Jacobson A. Radiographic cephalometry. From Basics to 3-D Imaging / A. Jacobson, R. Jacobson. - London : Quintessence Publishing Co, Inc., 2011. — 308 p.

171. Khan W. A. Correlation of Craniofacial Measurements between Cephalometric Radiographs and Facial Photographs / W. A. Khan, S. S. Faisal, S. S.

Hussain // Annals Abbasi Shaheed Hospital & Karachi Medical & Dental College. – 2018. – Vol. 23, N 1. – P. 37-45.

172. Maxillofacial morphological factors related to acceleration of maxillary growth attributed to facial mask treatment: a structural superimposition study / T. S. Kajii, Y. Sakaguchi, Y. Sawa, S. Tamaoki // Prog Orthod . - 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 2.

173. Гаврилов ЕИ Деформации зубных рядов. М.: Медицина. 1984: 280.

174. Вершинин ВА, Кирюхин ВЮ, Рогожников ГИ Биомеханические аспекты вторичной деформации зубов. Российский журнал биомеханики. 2014; 2(8): 19-283.

175. Шварц АД Биомеханика и окклюзия зубов. М: Медицина. 1994: 34.

176. Пономарева ВА Перестройка зубочелюстной системы при образовании зубочелюстных деформаций после частичной потери зубов и подготовка полости рта к протезированию (клиникоэкспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук.- М. 1968: 354.

177. Беліков ОБ, Белікова НІ, Шайко-Шайковський ОГ Вторинні зубощелепні деформації. Монографія. К: ТОВ НВП "Інтерсервіс". 2018: 165, з іл..

178. Тарг СГ Краткий курс теоретической механики: Учеб. для втузов. 10-е изд. перераб и доп. М.: Высш. вк. 1986: 416

179. Біда ВІ, Клочан СМ Заміщення дефектів зубних рядів сучасними конструкціями знімних протезів. Навчальний посібник. Львів: ГалДент. 2009: 152.

180. Короева МО, Дзараева ЗР Применение метода математического моделирования для оценки возможности использования зубов в качестве опоры в зависимости от степени их наклона. The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. 2016; 1(18): 93-94.

181. Гильмутдинова ЛВ, Шакирова РР, Николаева ЕВ, Урсегов АА Управляемые и неуправляемые факторы риска формирования вторичных деформаций окклюзии The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. 2016; 1 (18): 112-114.

182. Demodiva II Photoelasticity and Stomatology. Russian Journal of Biomechanics. 1998;1-2(2): 71-80.

183. Копейкин ВН Ошибки в ортопедической стоматологии. М.: Медицина. 1986: 176

184. Гаценко СМ Эффективность комплексного лечения пациентов с включенными дефектами зубных рядов в боковых сегментах, осложненных горизонтальной деформацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: М. 2007: 25.

185. Кирюхин ВЮ, Рогожников ГИ, Вершинин ВА Конечноэлементный анализ механических причин возникновения вторичных деформаций. Российский журнал биомеханики. 2005; 3 (9): 16-31.

186. Veisfeiler, J. (1975). Biology and variability of Mycobacterium tuberculosis and atypical mycobacteria. Budapest: Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 335. (in Russian).

187. Tkachenko, O.A., Bilan, M.V., Zazharskiy, V.V., Kovalova, L.O. (2010). Laboratory diagnosis a tuberculosis animals: a practical manual. Dnipropetrovsk : Publishing Hause “Svidler A.L.”, 208. (in Ukrainian).

188. Manchenko, V.M., Trocenko, Z.R., Pavlenko, M.S. (1994). Nastanova po diagnostyци tuberkul’ozu [Guidelines for diagnosing tuberculosis]. 39. (in Ukrainian).

189. Kassich, Yu., Zavorodnyi, A., Tykhonov, P. [et al.]. (1996). Epizootologichne znachennia vydiv mikobakterii, vydilenykh u gospodarstvakh Ukrainy [Epizootological significance of mycobacterial species isolated in farms of Ukraine]. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 9, 24–25. (in Ukrainian).

190. Kassich, Yu., Zavorodnyi, A., Kassich, V. [et al.]. (2004). Ozdorovlennia stad velykoi rohatoi khudoby, urazhenoi zbudnykom tuberkulozu ta vodnochas sensybilizovanoi do tuberkulinu nepatohennymy mikobakteriiamy [Rehabilitation of cattle herds affected by the pathogen of tuberculosis and at the same time sensitized to tuberculin by non-pathogenic mycobacteria. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 7, 11–14. (in Ukrainian).

191. Urban, V.P., Shyrobokova, M.Iu., Danko, Yu.Iu. [et al.]. (1991). Otsenka pokazanyi allerhycheskykh reaktsyi u krupnoho rohatoho skota pry tuberkuleze

[Evaluation of indications of allergic reactions in cattle with tuberculosis]. *Veterynaryia*, 9, 27–28. (in Russian).

192. Buriak, Ye.I., Lisovyi, I.P. (2006). Vykorystannia RMK pry ozdorovlenni hospodarstv neblahopoluchnykh po tuberkulozu velykoi rohatoi khudoby [The use of RMC in the recovery of farms with tuberculosis in cattle]. *Ahrarnyi visnyk Prychornomia*, 33, 35–39. (in Ukrainian).

193. Kassich, Yu., Zavorodnyi, A., Kassich, V. [et al.]. (2002). Povtorni spalakh tuberkulozu v ozdorovlenoi khudoby – tse retsydyv chy reinfektsiia? Yaki zh prychny yoho vynyknennia? [Is recurrence of tuberculosis in healthy cattle a recurrence or reinfection? What are the reasons for its occurrence?]. *Veterynarna medytsyna Ukrainy*, 8, 33–34. (in Ukrainian).

194. Sytnik, V. (2003). Do problem epizootolohii ta diahnostryky tuberkulozu velykoi rohatoi khudoby [On the problems of epizootology and diagnosis of bovine tuberculosis]. *Veterynarna medytsyna Ukrainy*, 2, 15–17. (in Ukrainian).

195. Kochmarskiy, V. (2002). The method control epizootic situation of tuberculosis after the results of research carcasses of slaughtered cattle. *Veterinary Medicine of Ukraine*, 6, 14–15. (in Ukrainian).

196. Glebenyuk, V.V. (2018). Control of the wellbeing relative to tuberculosis of the horned cattle by the results of pathologoanatomical and microbiological investigations. *Visnyk Dnipropetrovskoho derzhavnoho ahrarno-ekonomichnoho universytetu*, 1–2, 65–68.

197. Glebenyuk, V., Glebenyuk, O., Verchenko, Y. (2016). Microstructural changes in guinea pigs infected dissociative variants *Mycobacterium bovis* quickly growing strain. *News of Dnipropetrovsk State Agrarian University*, 2(40), 62–65. (in Ukrainian).

198. Ivchenko, V., Papchenko, I., Gorbatyuk O. (2005). Pathologically variability anatomical changes and causes recurrence of the bovine tuberculosis in farms recovered. *Veterinary Medicine of Ukraine*. 7, 11–13. (in Ukrainian).

199. Kassich, Ju.Ja., Borzjak, A.T., Kochmarskij, A.F. [et al.] (1990). Tuberculosis of animals [Tuberkulyoz zhivotnyih i meryi borbyi s nim], Kiïv, 304. (in Russian).
200. Brunello, F., Favari, F., Fontana, R. (1999). Comparison of the MB/BacT and BACTEC 460 TB Systems for Recovery of Mycobacteria from Various Clinical Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 37 (4), 1206–1209.
201. Piersimoni, C., Scarparo, C., Callegaro, A. [et al.]. (2001). Comparison of MB/BacT ALERT 3D system with radiometric BACTEC system and Lowenstein-Jensen medium for recovery and identification of mycobacteria from clinical specimens: a multicenter study. *Journal of clinical microbiology*, 39, 651–657.
202. Leitritz, L., Schubert, S., Bucherl, B. [et al.]. (2001). Evaluation of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460TB systems for recovery of mycobacteria from clinical specimens of a university hospital with low incidence of tuberculosis. *Journal of clinical microbiology*, 39, 3764–3767.
203. Satti, L., Ikram, A., Abbasi, S. [et al.]. (2010). Evaluation of BACTEC MGIT 960 system for recovery of Mycobacterium tuberculosis complex in Pakistan. *Malaysian journal of microbiology*, 6 (2), 203–208.
204. Whyte, T., Hanahoe, B., Collins, T. [et al.]. (2000). Evaluation of the BACTEC MGIT 960 and MB BAC/T systems for routine detection of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of clinical microbiology*, 38, 3131–3132.
205. Rodrigues, C., Shenai, S., Sadani, M. [et al.]. (2009). Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery and identification of Mycobacterium tuberculosis complex in a high through put tertiary care centre. *Indian journal of medical microbiology*, 27 (3), 217–221.
206. Dionne, K., Sweeney, A., Hedgepeth, A. [et al.]. (2005). Methods for reducing bacterial contamination in the BacT/Alert mycobacterial culture detection system. *Journal of clinical microbiology*, 43, 2523–2525.
207. Goralskiy, L.P., Homich, V.T., Kononskiy, O.I. (2005). Histological techniques and methods of morphological studies in norm and pathology [Osnovy

histolohichnoi tekhniky i morfofunksionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii]. Zhitomir: Polissya, 288. (in Ukrainian).

208. Glebenjuk, V.V., Telizhenko, K.V. (2015). Vydova nalezhnist mikobakterii, vydilenykh vid tvaryn u Dnipropetrovskii oblasti [Species affiliation of mycobacterium isolated from animals in the Dnipropetrovsk region]. Scientific and Technical Bulletin of the National State Center of Biosafety and Environmental Control of Resources of Agroindustrial Complex, 3(1), 61–64 (in Ukrainian). Available from: <http://biosafety-center.com/wp-content/uploads/2015/06/2.pdf>

209. Tkachenko, O.A., Useeva, N.G., Glebenyuk, V.V., Kulishenko, O.M. (2007). Biologichna aktivnist epizootichnih ta muzeynih shtamiv *M. bovis*. Naukoviy visnik Lvivskogo NUVVM ta BT im. SZ Gzhitskogo, 59(9), 3. (in Ukrainian)

210. Djachenko, G.M., Kravchenko, N.O., Golovach, O.V., Dmytruk, O.M., Il'i'nyh, V.V. (2008). Minlyvist' fenotypovyh oznak mikobakterij riznyh vydiv za nabutoi' medykamentoznoi' stijkosti [Mix of phe -notypic signs of mycobacterium other visions for medication]. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotech -nologies. Series: Veterinary Sciences, 3, 72–77. (in Ukrainian).

211. Tkachenko, O.A. (2004). Shvydkorostuchi *M. bovis* u problem tuberkul'ozu [Rapid-growing *M. bovis* in the problem of tuberculosis]. Veterinarna medicina Ukrai'ny, 7, 14–17. (in Ukrainian).

212. Tkachenko, O.A., Davydenko, P.O., Zazhars'kyj, V.V., Brygadarenko, V.V. (2016). Biologichni vlastyvosti dysociatyvnyh L- ta inshyh form *M. bovis* [Biological properties of dissociative L- and other forms of *M. bovis*]. Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology. 24, 338–346. (in Ukrainian). doi:10.15421/011644.

213. Tkachenko, O., Bilan, M., Hlebeniuk, V., Kozak, N., Nedosekov, V., Galatiuk O. (2020). Dissociation of *Mycobacterium bovis*: morphology, biological properties and lipids. Advances in Animal and Veterinary Sciences, 8, 312–326.

214. Zhurylo, O.A., Barbova, A.I., Myronchenko, S.V. (2009). Vyznachennia osnovnykh testiv identyfikatsii mikobakterii [Determination of basic tests for identification of mycobacteria]. Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal, 3, 20–23. (in Ukrainian).

215. Zhurylo OA, Barbova AI, Glushkevych TG, Tretjakova LV 2012. Standarty bakteriologichnoi' diagnostyky tuberkul'ozu v laboratorijah protytuberkul'oznyh zakladiv Ukrainy [Standards of bacteriological diagnosis of tuberculosis in laboratories of tuberculosis establishments of Ukraine]. Ministerstvo ohorony zdorov'ja Ukrainy i Nacional'na akademija medychnyh nauk Ukrainy Derzhavna ustanova "Nacional'nyj instytut ftyziatrii' i pul'monologii' im. F.G. Janovs'kogo NAMN Ukrainy". Navchal'nyj posibnyk dlja fahivciv bakteriologichnyh laboratorij zakladiv protytuberkul'oznoi' sluzhby Ukrainy. 188 (in Ukrainian). Available from: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/posibnyk_1_2012.pdf.

216. Pillonel J., Laperche S., David D. et al. AIDS-Seroconversion in French blood donors (1992-1999). *Transfus. Clin. Biol.* 2016, vol. 8 (Suppl.1), p. 503.

217. Roth W.K., Weber M., Buhr S. et al. Yield of HCV and HIV-1 NAT-after screening of 3,6 million blood donations in Central Europe. *Transfusion.* 2002. vol. 42, no. 8, pp. 862-868.

218. Roth W.K., Weber M., Drosten C. et al. NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion.* 2002, vol. 42, no. 8, pp. 869-875.

219. McCullough J. (ed.) *Transfusion medicine.* 4th ed. Wiley Blackwell, 2017. 609 p.

220. Выдыборец С.В., Гайдукова С.Н. Посттрансфузионные реакции и осложнения. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*, 2017; 3,1: 67–81.

221. Vydyborets S. V. *Industrija preparatov plasmy krovi [Industry of blood plasma preparations]. Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*, 2016. vol. 2, no. 2, pp. 653-660.

222. Botos L., Ou D. A., Gadlem D., Shallert T., Stenli D., Podolchak N., Volok O., Zanevs'ka L., Gaidukova S., Vydyborets S., Sergienko O. *Donorstvo: zalutshennja donoriv krovi ta ii komponentiv [Donation: attraction of donors of blood and its components]. Kyiv – Washington*, 2014. 200 p.

223. Beever J., Morar N. The porosity of autonomy: social and biological constitution of the patient in biomedicine. *Am. J. Bioeth.* 2016, vol.16, no.2, pp. 34-45.

224. AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 30th ed. AM ASSN BLOOD, 2016. 120 p.

225. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Recommendation No. R (95) 15. 19th ed. European directorate for the Quality of medicines & HealthCare: Strasbourg, 2017. 540 p.

226. Standards for collection, testing, processing storage and distribution of human blood and blood components. Directives 2001/83/EC, 2004/33/EC, 75/318/EC.

227. Ragimov A. A. (Eds.) Transfusiologija: nacional'noe rukovodstvo [Transfusiology: national guide]. Moskva: Izdatel'skaja grupa "GEOTAR-Media", 2012. 1184 p.

228. Busch M.P., Dodd R.Y. NAT and blood safety, what is the problem? Transfusion. 2000. 40, 10: 1175-1180.

229. Callum J., Coovadia A., Thomson A. et al. Creutzfeldt-Jacob disease targeted lookback. Transfusion 1999, vol. 39, no. 5, pp. 540-541.

230. Glinn S.A., Rleimman S.H., Schreiber G.B. et al. Viral incidence and prevalence in US blood donors, 1991 to 1999. Transfus. Clin. Biol. 2001, vol. 8 (Suppl.1): S23-S33.

231. Mc Gregor J. Prion protein and developments in its detection. Transfusion. 2001, vol. 41, no. 1, pp. 3-14.

232. Fung M.K. (Ed.) Technical Manual. 18th ed. AABB Press: Bethesda, Maryland, 2014. 1044 p.

233. Stenly J., Volok A., Gaidukova S., Verbitsky P., Vydyborets S., Kostina M., Maryniuk O., Matiuk O., Muliarchuk O., Petrenko O., Sergienko O., Teretsuk T., Tkachenko M., Chyrkova K., Chugriev A., Shnaider O., Janovska V. Menedzhment jakosti v sluzhbi krovi [Quality management in blood services]. Kyiv – Washington, 2017. 308 p.

234. Vahanova T., Gerasimchyk P. Clinical Transfusiology, management of blood components and preparations for patients. Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2017. vol. 4, no. 3, pp. 653-660.

235. Довідник показників діяльності установ охорони здоров'я Сумської області за 2018 рік / Обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики м. Суми, 2019. 345 с.

236. Корнус О.Г., Корнус А.О., Шищук В.Д. Територіально-нозологічна структура захворюваності населення Сумської області: монографія. Суми: СумДПУ імені А.С.Макаренка, 2015. 172 с.

237. Безега М.І. Підвищення ефективності лікування пацієнтів з гострим середнім отитом, ускладненим мастоїдитом, із застосуванням модифікованих консервативної та хірургічної методик. Дис. на здобуття наукового ступеня к. м. н. за спеціальністю: 14.01.19 оториноларингологія. Київ, 2018. 186 с. http://www.iol.com.ua/article/bezega_dis.pdf

238. Golovenko N. Ya., Voloshchuk N. I., Andronati S. A., Taran I. V., Reder A. S., Pashynska O. S., Larionov V. B. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models. *EJBPS*. 2018. 5 (12). P. 79-88.

239. Golovenko, N. Y., Kabanova, T. A., Andronati, S. A., Halimova, O. I., Larionov, V. B., Reder, A. S. Anti-inflammatory effects of propoxazepam on different models of inflammation. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2019. 5(2). P. 105-112.

240. Golovenko, N.Ya., Larionov, V.B., Reder, A.S., & Valivodz' I.P. An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors. *Neurochemical Journal*. 2017. 11(4) P. 302–308.

241. Golovenko, N.Ya., Larionov, V.B., Andronati, S.A., Valivodz', I.P., Yurpalova T.A. Pharmacodynamics of interaction between Propoxazepam and a GABA-benzodiazepine receptor-ionophor complex. *Neurophysiology*. 2018. 50(1). P. 2-10.

242. Golovenko M., Reder A., Andronati S., Larionov V. Evidence for the involvement of the GABA-ergic pathway in the anticonvulsant and antinociception activity of Propoxazepam in mice and rats. *J Pre-Clin Clin Res*. 2019. 13(3). P. 99–105.

243. Golovenko N.YA., Larionov V.B., Reder A.S., Valivodz' I.P. Inhibition of 4-aminopyridine-induced seizures in mice by a novel 3-substituted 1,4-benzodiazepine. *Farmatsevychnyi zhurnal*. 2018. 4-5. P. 90-96.

244. Волощук Н. І., Редер А. С., Головенко М. Я., Таран І. В., Пашинська О. С. Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії пропоксазепаму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. 1 (52). С.3-18.

245. Редер А. С., Андронаті С. А., Головенко М.Я., Павловський В. І., Кабанова Т. А., Халімова О. І., Ларіонов В. Б., Волощук Н. І. Застосування 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону для гальмування нейропатичного болю та судом різної етіології. Патент України 115205 С2. 2017.

246. Stevens J.L., Baker T.K. The future of drug safety testing: expanding the view and narrowing the focus. *Drug Discov Today*. 2009 Feb;14(3-4):162-7. doi: 10.1016/j.drudis.2008.11.009. Epub 2009 Jan 3. PMID: 19100337.

247. Leishman D.J., Beck T.W., Dybdal N., Gallacher D.J., Guth B.D., Holbrook M., Roche B., Wallis R.M. Best practice in the conduct of key nonclinical cardiovascular assessments in drug development: current recommendations from the Safety Pharmacology Society. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2012 May-Jun;65(3):93-101. doi: 10.1016/j.vascn.2011.08.006. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21907296.

248. Mellor H.R., Bell A.R., Valentin J.P., Roberts R.R. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. *Toxicol Sci*. 2011 Mar;120(1):14-32. doi: 10.1093/toxsci/kfq378. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21177772.

249. Soubret A., Helmlinger G., Dumotier B., Bibas R., Georgieva A. Modeling and simulation of preclinical cardiac safety: towards an integrative framework. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(1):76-90. doi: 10.2133/dmpk.24.76. PMID: 19252337.

250. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasburg: Council of Europe. – 1986. – № 123. – 52 p.

251. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Державний фармакологічний центр МОЗ України. – Київ, 2002. – 155 с.

252. ICH S7B Guideline Step 2 Revision. The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. U.S. Department of Health and Human Services, FDA. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5533drf.htm>.

253. Nugent M., Artru A.A., Michenfelder J.D. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: comparison to diazepam. *Anesthesiology*. 1982 Mar;56(3):172-6. doi: 10.1097/00000542-198203000-00003. PMID: 7059025.

254. Іщук Л.П. Родина Salicaceae Mirbel.: біологія, адаптаційний потенціал, охорона та використання в Україні : автореф. дис. ... докт. біол. наук: спец.: 03.00.05 ботаніка. К., 2019. 47 с.

255. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J. Physiol. Pharmacol*, 2000, 51 (4 Pt 1) С. 573–586 URL: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/1200/pdf/573_1200_article.pdf

256. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. Київ, 2003. 552 с.

257. Malik A.H., Darl G.H., Khuroo A.A., Ganie A.H., Munshi M.H. and Munshi A.H. Worthful Willows: Economic and Ethnomedicinal Uses of Genus Salix L. in the Kashmir and Ladakh Himalayas. *Journal of Himalayan Ecology and Sustainable Development*. 2020. Vol. 15: 1-17 p. URL: <http://envirsc.uok.edu.in/Main/Journal.aspx?J=jhesd>

258. Соколов П.Д., Уличева Г.М., Кондратенкова Т.Д., Букреева Т.В. Порядок Salicales. Растительные ресурсы СССР. Ленинград: Наука, 1986. С. 105–133.

259. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Руснак Г.В., Шевчук Л.А., Дубкова А.Г. Аналіз ефективності застосування протизапального препарату Ассалікс у клінічній практиці. *Український ревматологічний журнал*, 2007, № 1 (27). С. 25–32.

260. Іщук Л.П. Іщук Г.П. Верба в етнокультурних традиціях і звичаях українців. Етноботанічні традиції в агрономії, фармації та садовому дизайні: Матеріали міжнародної наукової конференції, присвяченої року культурної спадщини у Європі (4–7 липня 2018 року) / за загал. ред. І.С. Косенка. Умань : Видавець «Сочінський М. М.», 2018. С. 100-108.

261. Морозов И.Р. Определитель ив и их культура. М.: Лесная промышленность, 1950. 256 с.

262. Правдин Л.Ф. Дубильные ивы – ценные технические растения. Лесное хозяйство. 1976. № 5. С. 80-82.

263. Сидоров А.И. Танидные ивы. М.: Лесная пром-сть, 1978. 119 с.

264. Іщук Л.П. Фармацевтичні властивості автохтонних видів роду *Salix L.* Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality: Scientific proceedings of the international network AgroBioNet of the institution and researcher of international research, education and development programme “Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality” (20-22 august). Nitra, 2015, Part I. P. 280-283.

265. Валягина-Малютина Е.Т. Ивы европейской части России. Иллюстрированное пособие для работников лесного хозяйства. Москва: Товарищество научных изданий КМК, 2004. 217 с.

266. Устюжанин А.А. Ресурсная характеристика ивы остролистной *Salix acutifolia Willd.* : автореф . дисс. на соиск. науч. степ. канд. биол. наук : 03.00.05 / Устюжанин Александр Аркадьевич. Москва, 1988. 20 с.

267. Правдин Л.Ф. Ива, её культура и использование. М.: Изд-во АН СССР, 1952. 168 с.

268. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0. URL: <http://www.fptl.ru/biblioteka/farmacop/EP-7.0-2.pdf>

269. Государственная фармакопея Российской Федерации. 2008 URL: https://www.regmed.ru/content/page/State_Pharmacopoeia_XII_Headnote

270. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне

підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т. 3. С. 263-265.

271. Бородина Н.В., Ковалев В.Н. Мінеральний склад деяких видів родини Salicaceae. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2018. Вип. 29. С. 180-187.

272. Фучило Я.Д., Сбитна М.В. Вербі України України (біологія, екологія, використання) : монографія. К.: Логос. 2009. 200 с.

273. Іщук Л.П. Рід *Salix L.* в Україні. Вісті біосферного заповідника «Асканія-Нова». 2015. Вип. 17. С. 97-100 .

274. Іщук Л.П. Таксономічний склад та особливості поширення видів роду *Salix L.* в Українському Поліссі. Природа західного Полісся та прилеглих територій: зб. наук. пр. / за заг. ред. Ф.В. Зузука. Т. II. Луцьк: Східноєвроп. нац. ун-т ім. Лесі Українки, 2017. С. 33-37.

275. Ishchuk L.P Analysis of willow (*Salix L.*) Flora in Ukrainian Carpathians. Journal of botany. 2017. Vol. IX, Nr. 1 (14). P. 50-55.

276. Голяка Д.М., Білоус А.М., Голяка М.А. Фітомаси чагарникових верб у природних фітоценозах Чернігівського Полісся: монографія. Київ: НУБіП України, 2018. 227 с.

277. Ishchuk L.P. Ishchuk H.P. Family Salicaceae Mirbel. in the natural flora of Ukraine: taxonomy, chorology, protection. Scientific developments of Ukraine and EU in the area of natural science: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba «Baltija Publishing», 2020. P 1. P. 307-237. DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-73-0/1.16>

278. Ищук Л.П. Ассортимент, сырьевые ресурсы и перспективы использования видов рода *Salix L.* для плетения. Особо охраняемые природные территории. Интродукция растений: материалы заочной международной научно-практической конференции (25 июня 2014 г.) / Под науч. ред. В.Н. Калаева, А.А.Воронин. Воронеж: Роза ветров, 2014. С. 241-243.

279. Ищук Л.П. Ассортимент, хорология и хозяйственная ценность ив равнинной части территории Украины. Современное состояние, тенденции

розвиття, раціональне використання і збереження біологічного різноманіття рослинного світу: матер міжнарод. науч. конф. (Мінськ-Нарочь 23-26-вересня 2014 г. / ред. Кол. А.В. Пуґачевський (гл. ред.) [і др.]. Мінськ: Єкоперспектива, 2014. С. 65-69.

280. Ищук Л.П. Ресурсная база и хозяйственное использование видов рода *Salix* L. в Украине. Биоразнообразии и рациональное использование природных ресурсов: Материалы докладов Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием). 21 июня 2014 г. Махачкала: АЛЕФ (ИП Овчинников М.А.), 2014. С. 38-41.

281. Шеляг-Сосонко Ю.Р., Давиденко І.О. Ліси смуг підтоплення і дренажу захисної зони Київського водосховища та прогнозування їх зміни. Український ботанічний журнал, 1969, Т. XXVI, № 4 С. 27–34.

282. Дубына Д.В., Шеляг-Сосонко Ю.Р. Плавни Причерноморья / Отв. ред. Перфенов В.И. Київ: Наук. думка, 1989. 272 с.

283. Скворцов А.К. Ивы СССР. Москва: Наука, 1968. 262 с.

284. Крічфалуший В.В. Види роду *Salix* L. в Українських Карпатах. Український ботанічний журнал. 1982, Т. 39, № 9. С. 52–56.

285. Skvortsov A.K. Willows of Russia and Adjacent Countries. Taxonomical and Geographical Revision. Joensuu: University of Joensuu, 1999. 307 pp.

286. Скворцов А.К. *Salix* L. Определитель высших растений Украины. Київ: Наук. думка, 1987. С. 130-133.

287. Ищук Л.П. Види роду *Salix* L. як перспективні відновлювані джерела енергії // V Всеукраїнський з'їзд екологів з міжнародною участю (Екологія / Ecology 2015), 23-26 вересня, 2015. Збірник наукових праць. Вінниця: ТОВ «Ніланд-ЛТД», 2015. С. 197.

288. Ищук Л.П. Перспективи використання видів родини *Salicaceae* Mirbel. в біоенергетиці України. Modern scientific researches and developments: theoretical value and practical results - 2016: materials of International scientific and practical conference (Bratislava, 15-18 March, 2016, Bratislava, Slovak Republic). К: LLC "NVP" Interservice, 2016, Vol. 4. P. 51-52.

289. Ищук Л.П. Энергетические свойства семейства Salicaceae Mirbel. в Украине Известия Самарского научного центра РАН. 2015. Т.17. № 4. С. 108-112.
290. Ishchuk L.P. Peculiarities of energy plantation forming in Right-bank forest-steppe of Ukraine. Revista Journal of botany. 2014. Vol. VI, Nr. 1(8). P. 91-96.
291. Лісняк А.А. Стан малопродуктивних та непридатних для сільськогосподарського використання земель, що прийняті для заліснення по системі Держлісагентства України у 2013 році. Вісник Житомирського національного агроекологічного університету. 2014. № 1 (41), Т. 3. С. 256-263.
292. Wiciński M., Gębalski J., Mazurek E., Podhorecka M., Śniegocki M., Szychta P., et al. Influence of Polyphenol Compounds on Human Gastrointestinal Tract Microbiota. // *Nutrients*. - № 12(2). – P. 350. <https://doi.org/10.3390/nu12020350>
293. Куркин В. А., Куркина А. В., Авдеева Е. В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений. // *Фундамент. иссл.* – 2013. - №11. – С. 1897-901. Режим доступа: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33478>
294. Yang Y., Islam M. S., Wang J., Li Y., Chen X. Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a Review and perspective. // *Int. J. Biol. Sci.* – 2020. - № 16(10). – P. 1708–1717. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>
295. Jo S., Kim H., Kim S. et al. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2019. - № 94(6). - P. 2023-2030. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13604>
296. Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. // *Preprints*. - 2020. Режим доступа: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0226/v1>
297. Lalani S., Poh C. L. Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71(EV-A71). // *Viruses*. – 2020. - № 12(2). – P. 184. <https://doi.org/10.3390/v12020184>

298. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. // Arch. Virol. – 2017. - № 162. – P. 2539-2551. [https://doi.org/ 10.1007/s00705-017-3417-y](https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y)

299. Смірнов О., Косик О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції. // Вісник Львівського університету. Серія Біол. – 2011. - № 56. – С. 3–11. Режим доступу: <http://prima.lnu.edu.ua/faculty/biologh/wis/56/0/1/1.pdf>

300. Andersen O. M., Markham K. R. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press, 2005. - 1212 p.

301. Havsteen B. H. The biochemistry and medical significance of flavonoids. // Pharmac Ther. – 2002. - № 962–963. – P. 167–202. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00298-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00298-x).

302. Nabavi S. M, Šamec D., Tomczyk M., Milella L., Russo D., Habtemariam S. et al. Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. // Biotechnology Advances. – 2020. - № 38. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>

303. Grechana O. V., Serbin A. G., Bugayov V. D., Fukleva L. A., Saliy O. O. Introduction of alfalfa in the Southern Ukraine. // Ukrainian Journal of Ecology. - 2018. - № 1 (8). - P. 503-508. https://doi.org/10.15421/2018_242

304. Хохлова К. О., Вишнеvsька Л. І., Здорик О. А., Ковпак Л. А. Порівняння хроматографічних профілей флавоноїдів і гідроксикоричних кислот деяких видів родини Lamiaceae, представлених на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. - 2020. - Т. 75, № 2. - С. 67-78. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2020_75_2_9

305. Golembiovska O. I. Simultaneous determination of flavonoids and phenolic acids in different parts of *Prunella vulgaris* L. by high-performance liquid chromatography with photodiode array detection. // J. Pharmacog. Phytochem. - 2014. - № 29(1). - С. 1248-55. Режим доступу: https://www.academia.edu/7666537/Simultaneous_Determination_of_Flavonoids_and_Phenolic_Acids_in_Different_Parts_of_Prunella_Vulgaris_L_by_HPLC_DAD

306. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
307. Кант І. Критика чистого розуму / І. Кант. Переклад з німецької Ю. Федорченка. – Київ : Юніверс, 2000. – 504 с.
308. Кіщук І. Психологічна травма: пацієнт прагне компенсації / І. Кіщук // Медична практика: організаційні та правові аспекти. – 2012. – №6. – С. 42–46.
309. 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.
310. 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.
311. Сельє Г. Стресс без дистресса / Г. Сельє ; пер. И. Луновой. – М. : Книга по требованию, 2012. – 128 с.
312. Сергєєва В. В. Представлення емоційного стресу у вигляді хвилі / В. В. Сергєєва // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2010. – № 1. – С. 118–121.
313. 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.
314. Bourne R. G. Men, stress and Vietnam / R. G. Bourne. – Boston : Little, Brown, 1970. – 103 p.
315. Kolb L. C. A neuropsychological hypothesis explaining posttraumatic stress disorders / L. C. Kolb // Amer. J. Psychiatry. – 1987. – Vol. 144. – N 8. – P. 989–995.

316. 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.

317. 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.

318. World Health Organization [online] URL : https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/trauma_mental_health_20180806/en/.

319. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020 Jan; 25(1):21-30. doi: 10.1007/s10741-019-09881-3. PMID: 31686283

320. Rullman E, Melin M, Mandić M, Gonon A, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T. Circulatory factors associated with function and prognosis in patients with severe heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2020 Jun;109(6):655-672. doi: 10.1007/s00392-019-01554-3

321. Koshy AO, Gallivan ER, McGinlay M, et al. Prioritizing symptom management in the treatment of chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2193-2207. doi:10.1002/ehf2.12875

322. Lainščak, Mitja et al. “Sex - and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry.” *European journal of heart failure* vol. 22,1 (2020): 92-102. doi:10.1002/ejhf.1645

323. Polónia J, Gonçalves FR. The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in the pathophysiology and treatment of heart failure. *Revista Portuguesa de Cardiologia : Orgao Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology : an Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2019 Dec;38(12):883-895. DOI: 10.1016/j.repc.2019.05.008

324. Mueller, Christian et al. "Roadmap for the treatment of heart failure patients after hospital discharge: an interdisciplinary consensus paper." *Swiss medical weekly* vol. 150 w20159. 6 Feb. 2020, doi:10.4414/smw.2020.20159

325. Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):381-399. doi:10.1002/ehf2.12586

326. Adamczak, D.M., Oduah, MT., Kiebalo, T. et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction—a Concise Review. *Curr Cardiol Rep* 22, 82 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01349-3>

327. Shim CY. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: the Major Unmet Need in Cardiology. *Korean Circ J.* 2020;50(12):1051-1061. doi:10.4070/kcj.2020.0338

328. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-1356. doi:10.1002/ejhf.1858

329. Stadnik S.M., Lafarenko V.A., Pylypyuk V.A. The role of systemic inflammation in the morphogenesis of arterial lesions. *Medicines of Ukraine №3 (199) / 2016*

330. Adebayo SO, Olunuga TO, Durodola A, Ogah OS. Heart failure: Definition, classification, and pathophysiology – A mini-review. *Nig J Cardiol* 2017 [cited 2021 Mar 21];14:9-14. Available from: <https://www.nigjcardiol.org/text.asp?2017/14/1/9/201913>

331. Drapkina OM, Palatkina LO Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Heart failure.* 2013; 14 (6): 341-346

332. Derek Strassheim, Edward C. Dempsey, Evgenia Gerasimovskaya, Kurt Stenmark, Vijaya Karoor, "Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure", *Journal of Immunology Research*, vol. 2019, Article ID 2164017, 9 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2164017>

333. Sadeghi MT, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M, Golmohammadi A, Rahvar N, Teimourizad A. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of

patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Rep.* 2020;93(4):351-356. doi:10.15386/mpr-1644

334. Cho JH, Cho HJ, Lee HY, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Heart Failure Predicts In-Hospital and Long-Term Mortality. *J Clin Med.* 2020;9(2):557. Published 2020 Feb 18. doi:10.3390/jcm90205577

335. Chen W, Chen K, Xu Z, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:821-829. Published 2021 Feb 24. doi:10.2147/DMSO.S284583

336. Song, M., Graubard, B.I., Rabkin, C.S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* 11, 464 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>

337. Klinichni doslizhennia, yaki zminyly kardiologhiiu: tsukrovyyi diabet [Clinical trials that have changed cardiology: diabetes mellitus]. (2014). *Liky Ukrainy – Medicine of Ukraine*, 2 (178), 6-10 [in Ukrainian].

338. Liubota, R.V., Zotov, O.S., & Vereshchako, R.I. (2015). Rol metforminu v likuvanni zloiakisnykh novoutvoren [The role of metformin in treatment of malignant tumours]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokryna khirurhiia – Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 3, 36-43 [in Ukrainian].

339. Liashuk, R.P., Liashuk, P.M., & Hluhovska, S.V. (2015). Komorbidnist metabolichnoho syndromu i syndromu apnoe uvi sni [Comorbidity of metabolic syndrome and apnea syndrome in a dream]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovinian Medical Journal*, 19 (3;75), 273-275 [in Ukrainian].

340. Mamalyga, M.L. (2017). Sakharnyy diabet i ego rol v formirovannii serdechno-sosudistykh narusheniy [Diabetes mellitus and its role in forming of cardiovascular disorders]. *Monografiya. Prometey* [in Russian].

341. Khasanova, G.R. (2014). Sindrom lipodistrofii u bolnykh vich-infektsiyey [Syndrome of lipodystrophy in patients with HIV-infection]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy – Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*, 3, 63-69 [in Russian].

342. Fredric, B. Kraemer, Henry, N. Ginsberg, & Gerald M. Reaven (2014). Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 37 (5), 1178-1181.

343. Girvalaki, Ch., Vardavas, C., & Papandreou, Ch. (2014). Trends in metabolic syndrome risk factors among adolescents in rural Crete between 1989 and 2011. *Hormones*, 13 (2), 259-267.

344. Inzucchi, S.E., Viscoli, C.M., & Young, L.H. (2016). Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. *Diabetes Care*, 39 (10), 1684-1692.

345. Kasznicki, J., Sliwinska, A., & Drzewoski, J. (2014). Metformin in cancer prevention and therapy. *Annals of Translational Medicine*, 2 (6), 57. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01>

346. Leone, A., Di Gennaro, E., Bruzzese, F., Avallone, A., & Budillon, A. (2014). New perspective for an old antidiabetic drug: Metformin as anticancer agent. Zappia, V., Panico, S., Russo, G., Budillon, A., Della Ragione, F. (Eds.). *Advances in Nutrition and Cancer. Cancer Treatment and Research*, 159. Springer, Berlin, Heidelberg.

347. Martino, F., Pannarale, G., & Puddu, P. (2015). Is it possible a new definition of metabolic syndrome in childhood? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 19 (22), 4324-4331.

348. Tsunoda, F. Fenofibrate, Asztalos, I.B., & Horvath, K.V. (2016). HDL, and Cardiovascular Disease in Type-2 Diabetes: The DAIS Trial. *Atherosclerosis*. 247, 35-39.

349. Vishram, J.K., Borglykke, A., & Andreasen, A. (2014) Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS ONE*, 9. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>