

**International Science Group  
ISG-KONF.COM**



**SCIENTIFIC BASIS OF MODERN  
MEDICINE**

**MONOGRAPH**

**DOI 10.46299/ISG.2020.MONO.MED.I  
ISBN 978-1-64871-916-5  
BOSTON (USA) – 2020**

ISBN - 978-1-64871-700-0  
DOI- 10.46299/isg.2020.MONO.MED.I

# **SCIENTIFIC BASIS OF MODERN MEDICINE**

**Monograph**

**Boston 2020**

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN - 978-1-64871-916-5

DOI- 10.46299/isg.2020.MONO.MED.I

Authors - Rusnak I., Kotsyubynska Yu., Kozan N., Andriiaka A, Vydyborets S., Lytvynets L., Lytvynets-Golutiak U., Lytvynets V., Masik N., Masik O., Solomiya P., Santhosh A., Kulachek V., Kulachek Ya., Baieva O., Kovalenko O., Tserkovniak L., Slobodyan A., Bilak-Lukianchuk V., Myroniuk I., Slabkiy G., Lashkul Z., Rohach I., Danko D., Prokopiv M., Slabkiy G., Popova Ya., Mazulin A., Mazulun G., Ostapenko A., Slabkiy G., Dudnyk S., Baieva O., Atamas N., Tekdemir I., Vishnyakova G., Marinenko N., Isayenko O., Kotsar O., Ryzhkova T., Kolomoyets A., Tolstanov O., Hbur Z., Tymofiieva M., Gryshchenko V., Golovenko N., Voloshchuk N., Larionov V., Reder A., Andronati S., Sokolov V., Evchev F., Pilipuk N., Mirsa E., Korsun A., Borysenko D., Vydyborets S., Muliarchuk O., Vydyborets S., Ryabukha O., Shcherbinska O., Slabkiy G., Olshevskiy V., Olshevskya O., Zhivchenko K., Bulavenko O., Muntian O., Muntian M., Yarovenko A.

Published by Primedia eLaunch

<https://primediaelaunch.com/>

Text Copyright © 2020 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.

Illustrations © 2020 by the International Science Group and authors.

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

Cover art: International Science Group(isg-konf.com). ©

All rights reserved. Printed in the United States of America. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted, in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher. The content and reliability of the articles are the responsibility of the authors. When using and borrowing materials reference to the publication is required.

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe and Ukraine. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science.

The recommended citation for this publication is:

Scientific basis of modern medicine: collective monograph / Rusnak I., Kotsyubynska Yu., Zhivchenko K., – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2020. 240 p. Available at : DOI : 10.46299/isg.2020.MONO.MED.I

## TABLE OF CONTENTS

1	SECTION 1. CLINICAL MEDICINE	6
1.1	Kotsyubynska Yu., Kozan N. Expansion of identification dermatoglyphic criteria by studying the symmetry of dermatoglyphic parameters of medium and proximal phalanges	6
1.2	Andriiaka A, Vydyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncologic patients with anaemic syndrome	11
1.3	Lytvynets L., Lytvynets-Golutiak U., Lytvynets V. The mechanisms of the forming of children's bronchial asthma: oxidative stress and components of the antioxidant defense	18
1.4	Masik N., Masik O., Solomiya P. Systemic disturbances of bone metabolism in patients of different age groups with chronic obstructive pulmonary disease	24
1.5	Rusnak I., Santhosh A., Kulachek V., Kulachek Ya. Major aspects on the epidemiology and etiology of atherosclerosis	33
2	SECTION 2. PREVENTIVE MEDICINE	38
2.1	Baieva O., Kovalenko O., Tserkovniak L., Slobodyan A. Epidemiological and preventive aspects of hepatitis c virus infection in ukraine	38
2.2	Bilak-Lukianchuk V., Myroniuk I., Slabkiy G. Formation of public health services at the national and regional levels in ukraine	45
2.3	Lashkul Z. Associations between medical-and-social risk factors and development of arterial hypertension in the adult population of zaporizhzhia region	51

2.4	Rohach I., Danko D. Transcarpathia as a special geographical zone for creating an efficient health care system	58
2.5	Prokopiv M., Slabkiy G. Modern system of medical care for patients with cerebral stroke at the metropolitan level	67
3	SECTION 3. PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY	75
3.1	Popova Ya., Mazulin A., Mazulun G., Ostapenko A. The components content of essential oil of <i>CIRSIUM ARVENSE</i> (L.) scop. herbs	75
4	SECTION 4. PEDIATRICS	86
4.1	Slabkiy G., Dudnyk S. Retrospective analysis of child hospital mortality	86
5	SECTION 5. VIRUSES	92
5.1	Baieva O., Atamas N., Tekdemir I., Vishnyakova G., Marinenko N. Infection with hepatitis c virus: natural killer and t- cell responses	92
5.2	Isayenko O., Kotsar O., Ryzhkova T. Sensitivity of plankton and biofilm forms of antibiotic-resistant bacteria to metabolic complexes of lactobacteria and sacharomicets	97
6	SECTION 6. THEORETICAL MEDICINE	104
6.1	Kolomoyets A., Tolstanov O., Hbur Z. Стратегія розвитку логістики в медичних закладах	104
7	SECTION 7. PSYCHOLOGY	113
7.1	Tymofiieva M. Intrapersonal conflict as a crisis of personality harmonization	113

8	SECTION 8. THERAPY	119
8.1	Gryshchenko V. Lipid composition of membranes of circumferential enterocytes of the small intestine with experimental enteropathology and its correction	119
9	SECTION 9. INNOVATION	126
9.1	Golovenko N., Voloshchuk N., Larionov V., Reder A., Andronati S. Pharmacological profile of novel analgesic 1,4-benzodiazepine: a review	126
9.2	Sokolov V., Evchev F., Pilipuk N., Mirsa E., Korsun A. 3D reconstruction and virtual endoscopy of malignant tumors of the larynx and pharynx	143
10	SECTION 10. DISEASES	154
10.1	Borysenko D., Vydyborets S. Modern methods of diagnosis and prognosis of urothelial bladder cancer	154
11	SECTION 11. MORPHOLOGY	158
11.1	Muliarchuk O., Vydyborets S. Platelets: structure and function	158
11.2	Ryabukha O. Innovative model for studying the features of hormono-poietic cells functioning based on characteristics of different aspects in their activity (as exemplified by follicular thyrocytes)	171
12	SECTION 12. OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	182
12.1	Shcherbinska O., Slabkiy G. Integration of obstetric and gynecological care for women at the primary level of medical care	182

12.2	Olshevskyi V., Olshevskya O., Zhivchenko K. Tactics of childbirth in women with uterine leiomyoma	188
12.3	Bulavenko O., Muntian O., Muntian M., Yarovenko A. Designing of specialized support systems for making a medical decision for diagnosis and predicting the risk of implantation pathology developing	192
	REFERENCE	200

## SECTION I CLINICAL MEDICINE

### **1.1 Expansion of identification dermatoglyphic criteria by studying the symmetry of dermatoglyphic parameters of medium and proximal phalanges**

Over the last decade, there has been an increasing need for identification expertise to investigate catastrophes and other events related to mass casualties. Multifaceted catastrophes and the tendency to exacerbate local armed conflicts in the world and, in particular, on the territory of Ukraine are the cause of the appearance of a large number of impersonal, fragmented corpses. Detection of corpses of unknown persons, dismembered and skeletal remains, entails the need for a series of activities, the general task of which is the identification of an unknown person, (or persons), which is within the competence of the forensic expertise, and significantly complicates the task of the forensic expert. [1,2]

In the enlightened aspect among the problems of identifying an unknown person, along with improving the organization and technology of identification, arise a need to look for a new identification criteria and methods, that would help to get the maximum correct identification results [3,4,5], which, provided the needs of the international organization ICPO-Interpol. This organization has combined a number of algorithms and protocols that are tailored to the different situations that arise during an investigation. [6,7,8]

It is not superfluous to mention that the methodology developed by Interpol Disaster Victim Identification, as one of the basic methods, includes the method of dermatoglyphic identification, which is due to its material gravity, high informativeness, and the ability to obtain results in short time limits.

In this regard seems appropriate the search for opportunities extension of identification criteria within the dermatoglyphic method, in particular, study of the dermatoglyphs features of individual ethno-territorial groups.



The materials used in the study were the dermatoglyphic parameters of the middle and proximal phalanges of the fingers were obtained from 240 female aged from 18 to 59, who identified themselves as representatives of the Hutsul, Boiko, Lemko, Opil, Pokut ethno-territorial groups, and control groups of persons, living at the territory of the Carpathian region. The criterion for inclusion in the study groups were voluntary consent of the individual, absence of genetic pathology, pathology of the endocrine system and musculoskeletal system, age 18-59 years. The exclusion criteria from study were the refusal from the study at any stage, the presence of genetic pathology, pathology of the endocrine system and the musculoskeletal system, age younger than 18 and over 59 years.

The scope and methods of work research do not contradict the basic principles of the Helsinki Declaration on Biometric Research (1974), adapted at the 41st Hong Kong International Assembly (1989), in which a person acts as their object. The basic principles such as respect for the individual, the awareness of the individual, the risk assessment of harm and benefit were adhered during the study.

The dermatoglyphs of the middle and proximal phalanges of the fingers were obtained by scanning them with a Futronic's FS80 scanner and improved by converting bitmaps to vector graphic objects, using the VeriFinger 6.6 / MegaMatcher 4.4 Identification Technology Algorithm algorithm. The data obtained by quantitative and qualitative study of the morphological elements that form the dermatoglyphic parameters of the middle and proximal phalanges of the fingers of hands (type of papillary pattern, complexity of the morphological structure, directionality of the papillary lines), were subjected to one- and multidimensional statistical analysis.

According to "Supplemented classification of skin patterns of the middle and proximal phalanges of the fingers" (Copyright Certificate No. 74560. Graphic image. Date of registration 07.11.2017) among the patterns of the middle and proximal phalanges of the fingers are the following: 1) Straight (S). 2) With a slope (L). 3) Distal sickles (Hd). 4) Proximal sickles (Hp). 5) Distal arc (Ad). 6) Distal Arc /with tilt (L / Ad). 7) Proximal arc (Ap). 8) Proximal arc /with tilt (Ap /L). 9) Double

arc(Da). 10) Double arc / with tilt (Da / L). 11) Wave (V) .12.Double sickle(Dh) 13.Featherlike (F). 14) Sickleshaped arc (Ah). 15) Closed pattern(CI). 16) Distal angle (Nd). 17) Proximal angle (Np). 18) Double angle(Dn). 20) Distal Arc / Angle (Nd / Ad). 21) Proximal arc / angle (Ap /p). 22 Wave / straight (V / S). 23 a, b combined linear (L / S). 24Distal Arc /Straight (Ad /S). 25 Proximal arc /straight (Ap / S).These patterns can be ulnar, radial or have a median location.

Symmetry of dermatoglyphic parameters – is the location of the same dermatoglyphs on the same fingers and phalanges of the right and left hands. Symmetry can be unidirectional, when the direction of the papillary lines (ulnar or radial) is the same, or multidirectional, when the direction of the papillary lines on the phalanges of the same fingers is different.

Due to the calculation of the percentage ratio of the symmetry frequency of the dermatoglyphics parameters on the middle and proximal phalanx of the hands fingers among women of different ethno-territorial groups, we have obtained the following results.

In women belonging to the Hutsul ethno-territorial group, on the middle phalanges of the II fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 20%; on the III - 22,5%, on theIV – 5%, on theV - 22,5% (Fig. 1). On the proximal phalanx among the representatives of this ethno-territorial group on the I fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 22,5%; on the II – 25%, on the III - 32,5%, on theIV– 5%, on theV - 17,5% (Fig.2).

As for the women of the Boyko ethno-territorial group, on the middle phalanges of the II fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 25%; on the III - 12,5%, on theIV– 22,5%, on theV - 25% (Fig. 1).Respectively, on the proximal phalanx among the representatives of this ethno-territorial group on the I fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in12,5%; on the II – 7,5%, on theIII - 17,5%, on theIV– 17,5%, on theV - 27,5% (Fig.2).

In women of the Lemko ethno-territorial group on the middle phalanges of the II fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 27,5%; on the III - 10%, on the IV– 20%, on theV - 27,5% (Fig. 1).As for the proximal phalanges, in the women

of this ethno-territorial group on the I fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 17,5%; on the II – 22,5%, on the III - 25%, on theIV– 15%, on theV- 22,5% (Fig.2).

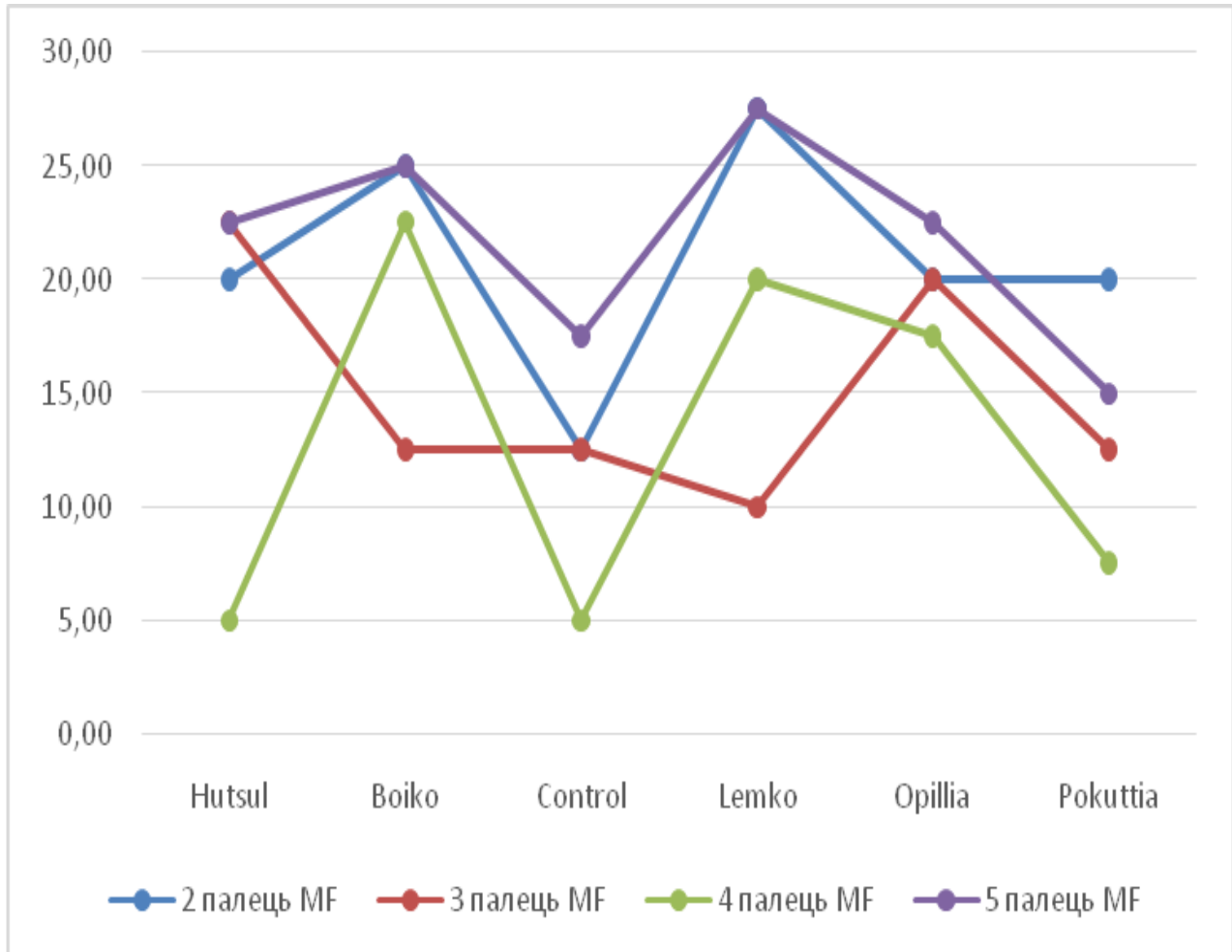


Fig. 1. Frequency of occurrence of symmetry of dermatoglyphic parameter on the middle phalanges among women of the studied ethno-territorial groups (%).

On the middle phalanges among women of the Opillia ethno-territorial group on the II fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 20%; on the III - 20%, on theIV – 17,5%, on theV - 22,5% (Fig. 1). As for the proximal phalanges, in the women of this ethno-territorial group on the I fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 15%; on the II – 15%, on the III - 15% , on theIV– 12,5%, on theV - 17,5% (Fig. 2).

Women of Pokuttia ethno-territorial group are different from all study groups the next frequency of symmetry meeting of dermatoglyphic parameters, namely: on the middle phalanges of the II fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 20%; on the III – 12,5%, on theIV – 7,5%, on theV - 15% (Fig. 1). Respectively, on the proximal phalanx among the representatives of this ethno-territorial group on the I fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in17,5%,on the II – 20%, on theIII - 10%, on theIV– 20%, on theV - 10% (Fig. 2).

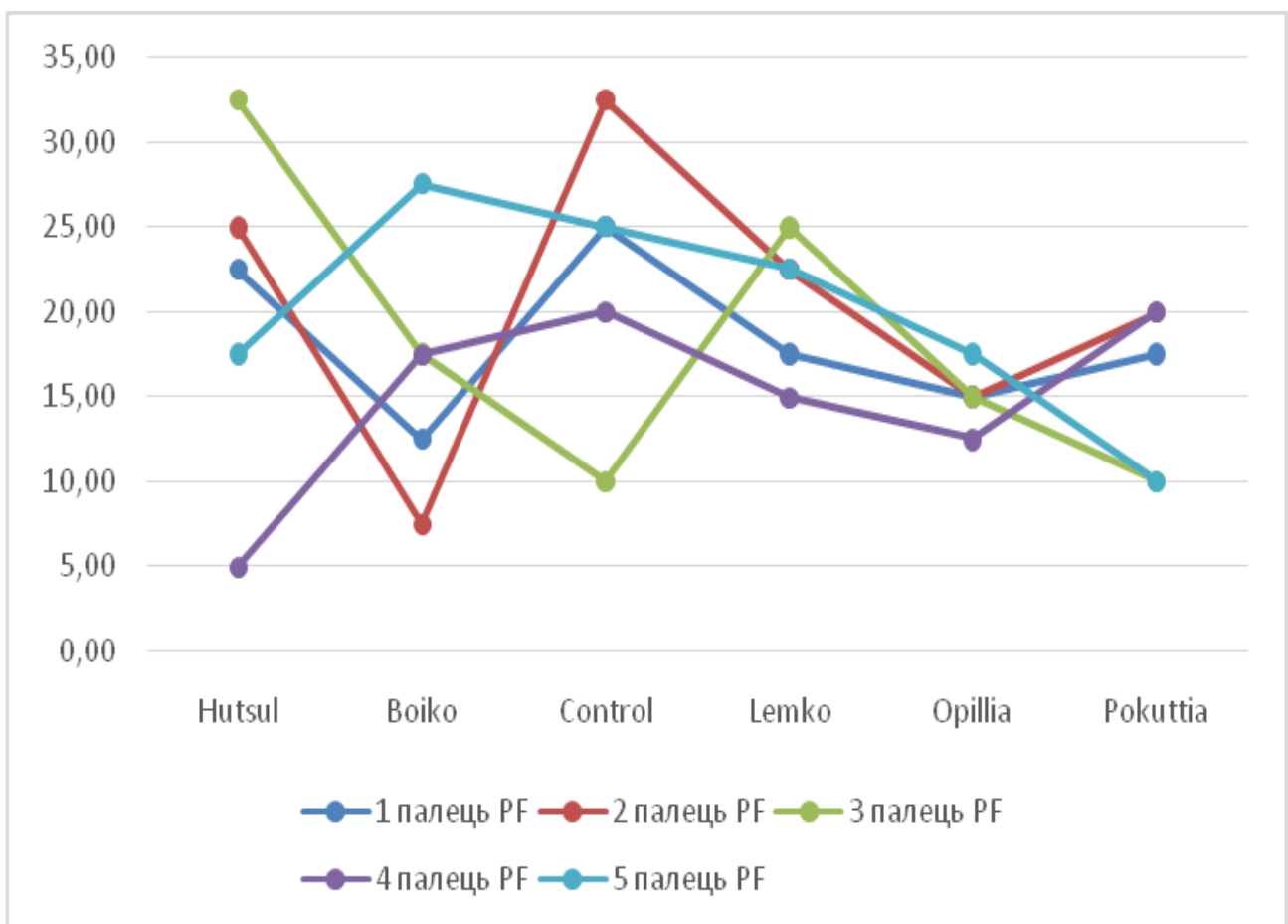


Fig. 2 Frequency of occurrence of symmetry of dermatoglyphic parameter on the proximal phalanges among women of the studied ethno-territorial groups (%).

In the women of the control group, on the middle phalanges of the II fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 20%, on the III – 12,5%, on the IV– 7,5%, on the V - 15% (Fig. 1). On the proximal phalanx among the

representatives of this ethno-territorial group on the I fingersymmetry of dermatoglyphic parameters is found in 25%, on the II – 32%, on the III - 10%, on the IV– 20%, on the V - 25% (Fig. 2).

As follows, a modern approach to the identification process characterized by the integrations of segmental components and ensures the complexity of the data comparison process. Furthermore, world experience of functioning DVI argues the feasibility of using the dermatoglyphic method, as one of the basic methods of identifying an unknown person. Therefore, it does not lose relevance, search for new identification criteria (in particular, features of dermatoglyphics of separate ethnic and gender groups) and algorithms within the dermatoglyphic method, which will increase the objectivity and evidence of dermatoglyphic forensics expertise for the purpose of identifying a person.

## **1.2 Erythropoetin and indicators survival rate of oncologic patients with anaemic syndrome**

Анемія (зниження рівня гемоглобіну менше 12 г/дл) - одне з найбільш частих супутніх захворювань у пацієнтів з пухлинами. За даними, що опубліковані ECAS (European Cancer Anemia Survey), анемія зустрічається у 53% хворих на гемобластози та у 36% пацієнтів з солідними неоплазіями. Однак, лише 40% хворих із анемією отримували лікування, направлене на підвищення рівня гемоглобіну. В той же час наслідки анемії можуть бути більш негативними, ніж це прийнято вважати [9,10].

За даними сучасних досліджень встановлено, що анемія значно погіршує якість життя хворих з пухлинами. У численних дослідженнях було показано, що слабкість, погана переносимість фізичного і розумового навантаження значно зростають при зменшенні вмісту гемоглобіну крові нижче за 120 г/л [10—13]. Результати багатьох досліджень свідчать, що анемія є також незалежним негативним чинником прогнозу для пацієнтів як з солідними неоплазіями, так і з гемобластозами. Аналіз 60 клінічних досліджень показав,

що наявність анемії значно скорочує тривалість життя онкологічних хворих при зіп'явствлені з іншими несприятливими чинниками ризику [14].

Найбільш поширеним методом корекції анемії пухлинного захворювання до останнього часу були трансфузії донорської еритроцитарної маси. Цей метод відносно недорогий і дозволяє достатньо швидко відновити нормальні показники гемоглобіну. До негативних сторін цього методу відносять ризик трансфузійних реакцій (групова несумісність, анафілаксія, цитратні реакції), можливість передачі інфекції (віруси гепатиту, імунодефіциту людини і ін.), а також гемосидероз внутрішніх органів. Істотним недоліком корекції гемоглобіну шляхом переливання донорських еритроцитів є короткочасність ефекту. Без повторних, іноді множинних гемотрансфузій анемія швидко прогресує. Виявлення нових збудників інфекції, потенційно небезпечних для реципієнтів донорської крові ставить нові питання тестування крові донорів, що може збільшити вартість гемотрансфузій [18]. Окрім того, ВООЗ відзначає щорічне скорочення числа донорів на 10—15% у всіх країнах, у зв'язку з чим рекомендує максимально регламентовано використовувати препарати крові і застосовувати методи корекції анемії, альтернативні гемотрансфузіям. Одним з таких методів є застосування рекомбінантного еритропоєтину. Взаємодія даного цитокіну із специфічними рецепторами стимулює виживання (антиапоптотична дія), проліферацію і диференціювання гемопоєтичних клітин еритроїдного паростка кровотворення. Зрештою еритропоєтин викликає стабільне і тривале збільшення продукції еритроцитів кістковим мозком [19].

Європейське товариство з вивчення та лікування раку (EORTC) в своїх рекомендаціях 2004 року і їх перегляді 2006 року відзначає, що пацієнти, які отримують хіміотерапію та/або радіотерапію, повинні отримувати еритропоєтини у разі зниження рівня гемоглобіну до 90—110 г/л залежно від наявності симптомів анемії (слабкість, серцебиття і зниження переносимості фізичного навантаження) [20]. При інтенсифікації хіміотерапії або наявності інших чинників ризику розвитку анемії (ураження кісткового мозку, чисельні

курси хіміо/радіотерапія) доцільне призначення препарату еритропоєтину при асимптоматичній анемії легкого ступеню ( $\leq 119$  г/л).

Систематичний аналіз результатів контрольованих досліджень свідчить про те, що застосування еритропоєтину у онкологічних хворих з анемією призводить до підвищення рівня гемоглобіну у 60—70% випадків. При цьому застосування еритропоєтину супроводжується значним поліпшенням якості життя онкологічних хворих і скороченням потреби в замісних гемотрансфузіях.

Однак сьогодні застосування еритропоєтину в онкології породжує ряд питань. За даними експериментальних досліджень van der Meer P. та співавт.(2005), встановлено, що еритропоєтин здатний викликати мобілізацію ендотеліальних попередників, що теоретично може сприяти неоангіогенезу [21]. Описана наявність рецепторів до еритропоєтину на поверхні клітин багатьох пухлин (гліобластома, меланома, рак стравоходу, шлунку, товстої кишки, легень, молочної залози, яєчників, гемобластомах) та на ендотеліальних клітинах [22-23]. Відомо, що стимулювання цих рецепторів в експерименті може викликати антиапоптичну дію і розростання пухлини [22]. З іншого боку, щільність еритропоєтинових рецепторів на вказаних клітинах часто незначна, і можливі псевдопозитивні дані, у зв'язку з низькою чутливістю методів, заснованих на використанні антитіл [21]. Крім того, неясна функціональна активність наявних рецепторів [26]. Суперечливі дані щодо впливу еритропоєтину на проліферацію пухлинних клітин, ефект цитостатиків та опромінювання. У деяких дослідженнях показано, що еритропоєтин підвищує резистентність мієлобластів та клітин солідних пухлин до цитостатиків [27]. У інших, навпаки, застосування еритропоєтину на моделі ксенографта раку легені і раку яєчників у мишей викликало посилення цитостатического ефекту [31]. Концентрація еритропоєтину, що використовувалася у більшості експериментальних моделей була в десятки та сотні разів перевищена максимально досягну в клініці, що породжує питання про інтерпретацію цих результатів [22]. Отже, сумарний аналіз даних преклінічних досліджень не дає

можливості однозначно інтерпретувати вплив еритропоетину на перебіг пухлинного процесу.

Клінічні дані виявилися також суперечливими. Одним з перших досліджень, що аналізували вплив еритропоетину на показники виживання, є робота T.J. Littlwood та співавт.(2001), у який проаналізовані клінічні дані 375 хворих з анемією, що отримували режими хіміотерапії з приводу солідних пухлин і гематологічних новоутворень немієлоїдної природи [28]. Хворим призначався еритропоетин в дозі 150 МО/кг три рази на тиждень протягом 6 місяців (251 хворий) або плацебо (124 хворих). Результати показали, що у пацієнтів, які отримували еритропоетин, потреба в замісних гемотрансфузіях була значно нижчою порівняно з хворими, які отримували плацебо ( $p=0,0057$ ). Окрім того, у хворих в групі, що отримували еритропоетин, значно підвищувався зміст гемоглобіну крові ( $p<0,001$ ) і поліпшувалися показники якості життя ( $p<0,05$ ). Медіана тривалості життя склала 17 місяців для хворих, які отримували еритропоетин, а в групі плацебо - 11 місяців. Загальне виживання по Каплан — Майер за 12 місяців мала тенденцію до збільшення в групі хворих, які отримували еритропоетин ( $p=0,13$ , log-rank-тест). Це стосувалося як хворих з гемобластозами, так і хворих з солідними новоутвореннями.

В новому дослідженні, що було проведено Leyland-Jones B. та співавт.(2003), вивчали призначення еритропоетину не стільки з метою контролю анемії, скільки з метою підвищення чутливості пухлини до хіміо/радіотерапії і поліпшень результатів лікування [29]. У першій з них - у хворих з метастатичним раком молочної залози з анемією або без (допускався рівень гемоглобіну 130 г/л і нижче) проводилася хіміотерапія на фоні застосування еритропоетину або плацебо протягом року. Однак, дослідження було зупинене достроково, оскільки частота прогресування пухлини (6 проти 3%) та частота тромбоемболічних ускладнень (1 проти 0,2%) була вища в групі одержуючих лікування еритропоетином. Це знайшло віддзеркалення в зниженні загального виживання [30]. Подальший аналіз цього дослідження



виявив дисбаланс у віці, тяжкості стану, кількості метастатичних уражень і ризику тромбозів (дослідження не було стратифіковане по чинниках ризику) у бік більшого числа чинників несприятливого прогнозу у тих хворих, що отримували еритропоетин. Гормональний рецепторний статус не визначався. Крім того, основна відмінність в летальності спостерігалася в перші 4 мес застосування еритропоетину, що навряд чи пов'язане з препаратом.

У іншій роботі еритропоетин або плацебо призначали хворим з пухлинами голови та шиї на фоні опромінювання після або без оперативного втручання. Як і в попередньому дослідженні, критерії включення дозволяли задіювати пацієнтів без анемії або з легким ступенем анемії (рівень гемоглобіну менше 130 г/л у чоловіків і менше 120 г/л у жінок). Еритропоетин призначали за 2 тижні до опромінювання і продовжували лікування протягом 7—9 тижнів променевої терапії [30]. Доза препарату склала 300 МО/кг 3 рази в тиждень, що в 2 рази перевищує стандартну. Результати цього дослідження розчарували. Частота локального прогресування ( $p=0,007$ ), і загальне виживання ( $p=0,02$ ) були нижчі в групі, які отримували еритропоетин. На жаль, і це дослідження не дало можливості чітко визначити вплив еритропоетину на перебіг пухлини, оскільки частота неоперабельних випадків (45 проти 30%), кількості пацієнтів зі IV стадією (85 проти 70%), рецидивами до початку лікування (15 проти 7%), що палять (55 проти 40%) та із статусом більше N2 (63 проти 51%) були вище в групі, що отримували еритропоетин. Це зробило аналіз всіх включених хворих малоінформативним із-за великої частоти порушень протоколу в групі пацієнтів з поширенішим захворюванням. Аналіз показників виживання і місцевого контролю пухлини у пацієнтів, що отримали лікування відповідно до протоколу (дотримання параметрів радіотерапії і прийом як мінімум 80% досліджуваного препарату), не показав ніяких відмінностей між групами еритропоетину і плацебо ( $p=0,11$ ).

Слід зазначити, що обидві означені роботи були дослідженнями, в яких еритропоетин застосовувався за межами рекомендованих показань відносно початкового рівня гемоглобіну і рівня, що рекомендується для підтримки. У

значної частини пацієнтів в групі, яка отримувала еритропоетин зберігався нормальний рівень гемоглобіну на фоні лікування, що свідчить про не доцільність застосування еритропоетинів при нормальних показниках гемоглобіну у більшості хворих в основній групі. Не дивлячись на методичні питання, ці дослідження привернули велику увагу, і було проведено 2 метааналізи результатів контрольованих досліджень з метою визначення впливу еритропоетинів на показники виживання онкологічних хворих. Аналіз результатів 57 контрольованих досліджень всіх еритропоетинів (альфа, бета і дарбепоетина), що включили 9353 хворих, показав, що їх застосування супроводжується значним зниженням потреби в замісних гемотрансфузіях (відносний ризик 0,64; 95% довірчий інтервал 0,6—0,68), призводить до збільшення рівня гемоглобіну (3,43; 3,07—3,84) [15]. Додатковий аналіз 42 досліджень (8167 хворих з гемобластозами і солідними пухлинами) не виявив значного впливу застосування еритропоетинів на загальне виживання (1,08; 0,99—1,18). Другий метааналіз, що враховував дані 9 контрольованих досліджень з використанням тільки еритропоетину бета, включав дані про 1413 хворих (у 56% з них були гемобластози і у 44% — солідні пухлини). Аналіз показав, що застосування еритропоетину бета супроводжується уповільненням прогресу пухлини порівняно з плацебо або стандартною терапією (0,78; 0,62—0,99;  $p=0,042$ , log-rank-тест) [16]. Загальне виживання в групі еритропоетину бета принципово не відрізнялося від показників контрольної групи, склавши 0,31 проти 0,32 події в рік (0,97% 0,67—1,36;  $p=0,87$ , log-rank-тест). Цей метааналіз підтвердив дані про безпечність застосування еритропоетину. Окремий аналіз підгрупи пацієнтів з солідними пухлинами змін до загальних висновків не вніс [16].

В той же час ці метааналізи включали результати досліджень, в яких не ставилося завдання контролю загального виживання, що в значній мірі знецінює їх висновки. Прояснити ситуацію могло тільки проспективне контрольоване дослідження, яке б врахувало недоліки попередніх і в першу чергу фіксувало б довготривале загальне виживання і виживання без прогресу,

в другу — побічні ефекти еритропоетину, здатні вплинути на прогноз (тромботичні ускладнення). Таке дослідження було недавно закінчене, перші результати представлені групою авторів Aapro M., Barnadas A., Leonard R.C. та співавт. [17]. У дане дослідження було включено 463 пацієнтки з метастатичним раком молочної залози і рівнем гемоглобіну, що не перевищує 130 г/л, яким проводилася хіміотерапія. Це показує, що воно було побудоване схожим чином з передчасно зупиненим обговорюваним вище дослідженням. Еритропоетин бета (Рекормон) призначали 1 раз на тиждень в дозі 30 000 МО, тобто в тій же сумарній дозі впродовж 6 місяців. Хворі контрольної групи отримували плацебо. Групи були сопоставимі за віком, тяжкості стану, рецепторному статусу, тривалості попереднього лікування і початковому рівню гемоглобіну, що склав 115 г/л для групи, яка отримувала еритропоетин (Рекормон) та 112 г/л для групи плацебо. При медіані спостереження 1,5 року. При порівнянні кривих загального виживання (відносний ризик 1,07;  $p=0,522$ ) і виживання без прогресу (1,07;  $p=0,448$ ) відмінностей між групами виявлено не було. Відмічена значна перевага у виживанні без замісних гемотрансфузій в групі еритропоетину (0,59;  $p=0,0097$ ). Частота тромботичних ускладнень була вища в групі тих, які отримували еритропоетин бета (13 проти 6%) в основному за рахунок поверхневого тромбофлебіту. Частота важких тромбоемболій статистично не відрізнялася у групі хворих, які отримували еритропоетин та плацебо, і склала 4 і 3% відповідно. По 4 пацієнти в кожній групі померли від цих ускладнень. Автори роблять висновок, що застосування еритропоетину бета в дозі 30 000 МО 1 раз в тиждень добре переноситься і не впливає на загальне виживання хворих з метастатичним раком молочної залози, що отримують хіміотерапію.

Висновок. Застосування еритропоетину у пацієнтів з пухлинними захворюваннями супроводжується збільшенням рівня гемоглобіну, скороченням потреби в замісних гемотрансфузіях і позитивно впливає на якість життя. Застосування еритропоетину у хворих з неоплазіями не спричинює негативного впливу на загальне виживання хворих. Застосування

еритропоетину може супроводжуватися деяким підвищенням тромботичної готовності у хворих з пухлинними захворюваннями, але потрібні додаткові дослідження для розшифровки механізму цього впливу і розробки методів профілактики. Враховуючи, що у всіх хворих з онкологічною патологією підвищений ризик виникнення тромботичних ускладнень є необхідним проведення контролю згортуючої системи крові.

### **1.3 The mechanisms of the forming of children's bronchial asthma: oxidative stress and components of the antioxidant defense**

Бронхіальна астма (БА) – це хронічне захворювання із складним багатокомпонентним механізмом розвитку та прогресування. Значне зростання її поширеності в дитячій популяції (за даними ВООЗ за останні 10 років близько 18%) зумовлює необхідність пошуку нових можливостей профілактики та лікування із врахуванням особливостей дитячого організму, в тому числі адаптивних механізмів, не тільки на організменному, а й на клітинному та молекулярному рівнях. В патогенезі БА складно переплітаються результати впливу генетичних факторів і шкідливих умов зовнішнього середовища на організм пацієнта. Деадаптація завжди носить багатоплановий характер і зачіпає одночасно велику кількість розбалансованих ланок адаптивної відповіді. В основі деадаптивних патогенетичних механізмів при БА лежить порушення стану і функцій біомембран, імунної системи, ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи (АОЗ), функціонування детоксикаційних систем, мікро- та мікроелементного статусу і т.д. [32, 33, 35].

Важливу роль у патогенезі переважної більшості захворювань респіраторного тракту, в тому числі й БА, відіграє окисний стрес (ОС), основною причиною якого є дисбаланс у системі "оксиданти-антиоксиданти", що виражається надмірним утворенням активних форм кисню (АФК) і ослабленням ефективності антиоксидантного захисту (АОЗ) [33, 34]. Така особливість респіраторної патології зумовлена тим, що респіраторний тракт

(РТ) піддається постійному безпосередньому впливу екзогенних оксидантів, які знаходяться у повітрі (ксенобіотиків); ненасичені жирні кислоти легеневої тканини служать субстратом для реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ); полютанти та мікроорганізми викликають активацію фагоцитів, які продукують при цьому значну кількість АФК.

Доведено, що основна частина АОЗ легень сконцентрована в рідині, яка вистилає епітелій РТ. Порушення функціонування АОЗ призводить до утворення великої кількості АФК. Володіючи високою реакційною здатністю, АФК можуть незворотно пошкоджувати біологічно важливі молекули, викликаючи запалення внаслідок активації акумульованих у нижніх відділах РТ фагоцитів і, як наслідок, виникає оксидативний стрес [35, 36].

На сьогоднішній день доведено, що в стані окисного стресу під дією АФК перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й білки плазматичних мембран [35, 36, 37]. Вважається, що негативний ефект окисно-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окиснені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Продукти вільнорадикального окиснення білків призводять до окисного ураження ДНК. При цьому, перекисне окиснення білків (ПОБ) є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, а й найбільш раннім маркером окисного стресу. Динаміка змін продуктів ПОБ є відображенням ступеня окисного ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму. Вважається, що рівень показників окисної модифікації білків (ОМБ) порівняно із рівнем ПОЛ є інформативнішим маркером наявності окисного стресу в організмі [38, 39, 40].

Механізми вільнорадикального окиснення макромолекул у перебігу БА залишаються маловивченими і до кінця не розкритими. Нині наявні лише поодинокі публікації про стан процесів пероксидації білків при БА у дітей, що і зумовило вибір напрямку дослідження. Ми вивчили стан прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту у дітей із різним ступенем контролю над БА. Обстежено 107 дітей віком від 10 до 18 років, хворих на БА в

стадії загострення, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ОДКЛ м. Івано-Франківськ. Діагноз БА встановлювали згідно із Протоколом діагностики і лікування БА у дітей МОЗ України № 868 від 08.10 2013р. За результатами застосування астма-тест контролю (GINA, 2016) щодо рівня контрольованості БА діти були розподілені наступним чином: 34 (31,8 %) – із контрольованою (КБА), 47 (43,9 %) – із частково контрольованою (ЧКБА) та 26 (24,3 %) – із неконтрольованою бронхіальною астмою (НКБА). Контрольну групу склали 10 практично здорових дітей аналогічного віку. Усі пацієнти обстежувались після отримання інформаційної згоди від дитини та її батьків у відповідності до вимог GCP ІНС.

В якості маркерів стану пероксидації визначали окисну модифікацію білків (ОМБ). ОМБ сироватки крові визначали на основі принципу взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразоном (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону [36]. В результаті реакції окиснення білків можуть утворюватися альдегідові і кетонів групи амінокислотних залишків, які взаємодіють з 2,4-ДФГ. Для аліфатичних кетон-динітрофенілгідразонів нейтрального характеру спектр поглинання 363-367 нм, основного характеру – 430-434 і 524-535 нм. 2,4-динітрофенілгідразони, які утворилися, реєстрували при наступних довжинах хвиль: 356, 370, 430 і 530 нм [34, 36].

Стан АОЗ вивчали за визначенням активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази в крові за методикою, запропонованою Н. Равіном (1956) в модифікації Бабенка Г.О. (1968). Принцип визначення рівня каталази базується на тому, що до проби, яка містить фермент, додавали певну кількість перекису водню і за допомогою титрування перманганатом калію встановлювали кількість незруйнованого перекису. Реактиви: перекис водню — 1%, сірчана кислота — 10%, перманганат калію — н/10, дистильована вода.

Принцип визначення СОД базується на відновленні нітротетразолію супероксидними радикалами, які утворюються при реакції між феназинметасульфатом і відновленою формою нікотинаміддинуклеотида

(NAD·H). Утворення нітроформазау, продукту відновлення нітротетразолію, блокується наявністю в пробі СОД. Так, на основі кількості нітроформазау можна оцінити активність СОД.

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів ліцензійної програми "STATISTICA7" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

Аналіз результатів визначення у сироватці крові хворих на БА вмісту продуктів ПОБ свідчить на користь наявності у них оксидативного стресу, ступінь вираженості якого в певній мірі детермінований рівнем контролю над БА (табл. 1). Так, вміст ОМБ-356 у обстежених всіх груп із БА вірогідно перевищував рівень аналогічного показника у здорових ( $p_N < 0,05$ ). При цьому, показник ОМБ-356, склавши  $(0,293 \pm 0,006)$  ум.од. був достовірно вищим у дітей із НКБА порівняно із пацієнтами інших груп ( $p < 0,05$ ). Дослідження вмісту ОМБ-370 у сироватці крові дітей із різним ступенем контролю над БА дозволило встановити, що у всіх групах мало місце збільшення його рівня порівняно із здоровими, причому у дітей із КБА та НКБА ця відмінність була достовірною ( $p_N < 0,05$ ). Окрім цього, максимальне значення показника ОМБ-370 зареєстроване в групі пацієнтів із НКБА. Цей показник вірогідно перевищував аналогічні у обстежених із вищим рівнем контролю над захворюванням ( $p < 0,05$ ).

*Таблиця 1*

*Стан перекисного окиснення білків у здорових та дітей із різним ступенем контролю над БА ( $M \pm m$ )*

Показник, ум. од	НКБА <sup>1</sup> (n=26)	ЧКБА <sup>2</sup> (n=47)	КБА <sup>3</sup> (n=34)	Здорові <sup>4</sup> (n=10)
ОМБ-356	0,293±0,006	0,281±0,002 $p_{1-2} < 0,001$	0,261±0,010 $p_{2-3} < 0,001$	0,212±0,011 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

ОМБ-370	0,374±0,005	0,283±0,004 p <sub>1-2</sub> <0,001	0,330±0,009 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001	0,262±0,010 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,001
ОМБ-430	0,181±0,004	0,150±0,002 p <sub>1-2</sub> <0,001	0,158±0,007 p <sub>1-3</sub> <0,001	0,143±0,006 p <sub>1-4</sub> <0,001
ОМБ-530	0,051±0,001	0,038±0,003 p <sub>1-2</sub> <0,001	0,043±0,002 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	0,050±0,004 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,02
Примітки:	p – вірогідність різниці показників по відношенню до величин у пацієнтів із НКБА (1), ЧКБА (2), КБА (3) та здорових (4)			

Децю іншу тенденцією відмічали щодо показників вмісту ОМБ-430. Так, вірогідне підвищення його рівня мало місце тільки у дітей із НКБА ( $p_N < 0,05$ ). В інших групах обстежених із БА показники ОМБ-430 були наближеними до таких у здорових. Щодо вмісту ОМБ-530, то його рівень у дітей із НКБА практично не відрізнявся від показника групи контролю, а у дітей із ЧКБА та КБА відмічалось вірогідне зниження показників у порівнянні із здоровими ( $p_N < 0,05$ ).

Таким чином, аналіз показників стану ПОБ у дітей із БА показав його значну активацію. Втім, якісно односпрямовані зміни були кількісно нерівнозначними. Аналіз залежності рівня показників ОМБ від ступеня тяжкості БА показав, що нижчий ступінь контролю над недугою призводить до більш виразної зміни стану біологічних мембран, що індукує виснаження захисних механізмів.

Дослідження вмісту ферментативних антиоксидантів у дітей із різним ступенем контролю над БА показало, що у хворих із НКБА та ЧКБА АО захист характеризувався вірогідним зменшенням активності каталази та СОД ( $p_N < 0,05$ ), що свідчить про досягнення функціонального виснаження ферментативного ланцюга АОЗ у цієї категорії пацієнтів. При цьому, у



обстежених із КБА показники АОЗ були наближеними до таких у групі здорових (табл. 2).

Таблиця 2

*Показники активності каталази та супероксиддисмутази у здорових та дітей із різним ступенем контролю над БА*

Показник	НКБА <sup>1</sup> (n=26)	ЧКБА <sup>2</sup> (n=47)	КБА <sup>3</sup> (n=34)	Здорові <sup>4</sup> (n=10)
СОД, МО/мг	39,88±2,14	40,63±1,36	47,63±2,30 p <sub>1-3</sub> <0,05	49,05±2,51 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> >0,05
Каталаза, ум. од	4,57±0,23	4,80±0,27	5,30±0,30 p <sub>1-3</sub> <0,001	6,61±0,28 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> <0,05
Примітки:	p – вірогідність різниці показників по відношенню до величин у пацієнтів із НКБА (1), ЧКБА (2), КБА (3) та здорових (4)			

Таким чином, отримані результати демонструють системну активацію процесів ПОБ у дітей із БА, що може бути наслідком тривалого запального процесу. Посилення процесів ПОБ супроводжується ослабленням АОЗ, що проявляється зниженням активності СОД, який каталізує дисмутацію супероксидних аніон-радикалів та антиоксидантного бар'єру першої лінії захисту – каталази і засвідчує значне послаблення захисту респіраторного тракту при БА від накопичення активних форм кисню.

На ранніх етапах перебігу БА при високому ступені контролю над захворюванням інтенсифікація продуктів ПОБ є незначною. По мірі прогресування БА активізація ПОБ стає більш вагомою, що частково можна пояснити послабленням функціонування АО механізмів.

Активізація оксидативних механізмів у дітей із БА може стимулювати розвиток бронхо- та вазоконстрикції. Поряд із прямою токсичністю (деградація ДНК, запуск ланцюгової реакції ПОБ), оксиданти опосередковано впливають на велику кількість інших негативних процесів у організмі: пошкоджують

фібробласти, знижують активність сурфактанту, стимулюють утворення тромбоксану, підвищують проникливість епітелію і ендотелію, сприяють підсиленню секреції слизу, призводять до активації опасистих клітин, погіршення функції  $\beta$ -адренорецепторів і ін. Викликане окисним пошкодженням інгібування активності мембранних ферментів поглиблюється змінами фізико-хімічних властивостей ліпідного біошару. Такий механізм лежить в основі процесів оксидантного стресу і є одним із ключових ланок патогенезу БА [38, 39, 40, 41].

Висновки. У дітей із КБА має місце розвиток оксидативного стресу, який проявляється достовірним збільшенням та накопиченням вмісту продуктів ПОБ на тлі зростання напруженості адаптаційних механізмів контактної-захисної системи АОЗ. БА у дітей характеризується гетерогенністю механізмів пероксидації та ферментативного забезпечення прооксидантної системи, що визначається тяжкістю перебігу недуги і може скласти патогенетичну основу прогнозування тяжкості БА у дітей. Подальше вивчення показників ПОБ та АОЗ при БА у дітей з різним ступенем контролю може бути використано в системі клінічної діагностики, прогнозування та індивідуалізованої корекції цих порушень у хворих на бронхіальну астму дітей.

#### **1.4 Systemic disturbances of bone metabolism in patients of different age groups with chronic obstructive pulmonary disease**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним з найбільш частих хронічних захворювань із системними проявами [42], оскільки тривале запалення в дихальних шляхах, а також хронічне порушення вентиляторної здатності легень, запускають каскад патогенетичних змін не лише в легеневій тканині, а й у інших органах та системах, включаючи серцево-судинну систему [43], [44], опорно-рухову та інші [45], [46], [47], [48]. Стан кісткової тканини залежить від багатьох факторів (мінеральної щільності кісткової тканини

(МЩКТ), її метаболізму, мінералізації, макрогеометрії, мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини, мікропереломів та ін.) [49].

Синхронний перебіг ХОЗЛ і остеопорозу (ОП) завжди супроводжуватиметься синдромом «взаємного обтяження». Медіатори запалення у надмірній кількості циркулюють у системному кровотоці через активацію хронічної інфекції [50], порушення бронхіальної прохідності, зміни газового складу крові, порушення мікроциркуляції [45], та інших факторів [51], [52]. Тому метою наукового дослідження стало вивчення впливу ХОЗЛ на МЩКТ у цієї когорти пацієнтів.

При проведенні аналізу ультразвукових характеристик структурно-функціонального стану кісткової тканини периферичного скелету обстежених хворих на ХОЗЛ у порівнянні з показниками населення України виявлено статеву різницю показників. Так, у жінок з ХОЗЛ втрата кісткової тканини відбувається вже з молодого віку (30-39 років), тоді як у жіночого населення України зниження МЩКТ починається з менопаузального віку (50-59 років), посилюється в постменопаузальному й сенільному періоді [53]. Водночас у чоловіків достовірна втрата мінерального компонента кісткової тканини починається у старших вікових групах. Натомість у хворих молодого віку спостерігається достовірне зниження показника швидкості ослаблення ультразвуку (ШОУ), який характеризує втрату інтенсивності в середовищі його поширення, що дає можливість характеризувати розміри й орієнтацію трабекулярної кістки. Це дає підставу стверджувати, що найбільш чутливою до дії пошкоджуючих факторів при ХОЗЛ є трабекулярна кісткова тканина, метаболізм якої, як відомо, є значно активнішим. Отримані результати дослідження переконливо свідчать про перевагу дистрофічно-деструктивних процесів у жінок порівняно із чоловіками, хворими на ХОЗЛ. Дослідження МЩКТ у хворих на ХОЗЛ в залежності від віку встановило слабкий від'ємний кореляційний зв'язок віку з індексом міцності (ІМ) ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ) та T-score ( $r=-0,39$  ( $p<0,05$ )).

У 75,26 % обстежених хворих на ХОЗЛ встановлено достовірне зниження з віком ІМ, T- та Z-score. Дослідження МЩКТ в залежності від статі хворих на

ХОЗЛ встановило достовірно більшу кількість випадків остеопенії у жінок порівняно з чоловіками. Очевидно, така відмінність пов'язана із вираженою активацією системних порушень метаболізму кісткової тканини в жіночому організмі у відповідь на розвиток хронічного запального процесу при ХОЗЛ. Визначення МЦКТ в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ (GOLD 1-4) встановило, що з його збільшенням достовірно зменшуються всі ультразвукові характеристики кісткової тканини і зростає частота встановленого остеопенічного синдрому (табл. 3).

*Таблиця 3*

*Частота діагностованого остеопенічного синдрому у хворих на ХОЗЛ*

Хворі на ХОЗЛ	Остеопенія, (%)	Остеопороз, (%)
До 45 років	62,50	9,09
45-59 років	62,58	9,68
60-74 років	60,78	23,85
Старше 75 років	52,94	35,29
Чоловіки	24,04	5,63
Жінки	62,29	18,64
GOLD 1	49,37	10,13
GOLD 2	63,74	9,94
GOLD 3	72,59	22,22
GOLD 4	27,78	50,00

Підтвердженням вищесказаного є встановлення кореляційних зв'язків між ступенем тяжкості ХОЗЛ і ІМ ( $r=-0,61$ ,  $p<0,05$ ); швидкістю поширення ультразвуку ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ); ШОУ ( $r=-0,60$ ); T-score ( $r=-0,60$ ,  $p<0,05$ ). Також встановлено негативні зв'язки між МЦКТ і давністю захворювання ( $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що на збільшення кількості випадків діагностованого остеопорозу та остеопенії визначальний вплив має перебіг ХОЗЛ, його тяжкість та тривалість хвороби.

Наші результати частково узгоджуються з іншими дослідженнями, в яких

використовували ультразвуковий кістковий денситометр. Так, ОП діагностували у 16,9 % хворих на ХОЗЛ порівняно з 8,5 % – у суб'єктів без ХОЗЛ [13]. Загальна поширеність ОП у хворих на ХОЗЛ склала 35,1 % та остеопенії 38,4 %, переважно у пацієнтів чоловічої статі (67 % проти 33 %) [14]. Разом з тим, автори вважають, що ОП зустрічається в 1,9 рази частіше у жінок із ХОЗЛ. У порівнянні з дослідженням популяції населення ризик розвитку ОП, пов'язаний із ХОЗЛ, приблизно в 1,5-2 рази вище [56], [57]. Вважається, що незалежними предикторами низького рівня МЦКТ у хворих на ХОЗЛ є тяжкість захворювання, кількість загострень ХОЗЛ та накопичувальна доза стероїдів >1000 мг [54].

Оцінка стану кісткової тканини аксіального скелету хворих на ХОЗЛ показала статистично значиме зниження МЦКТ, T-score і Z-score поперекового відділу хребта, стегна, передпліччя і всього скелета у хворих з GOLD 3, яке продовжувало наростати і набуло найменших значень при GOLD 4 (табл. 4).

*Таблиця 4*

*Показники мінеральної щільності кісткової тканини аксіального скелету обстежених хворих у залежності від ступеня ХОЗЛ (M ± m)*

Показники	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
МЦКТ L1-L4, г/см <sup>2</sup>	1,39 ± 0,05	1,19 ± 0,05*	1,05 ± 0,03*	0,93 ± 0,07*
МЦКТ стегна, г/см <sup>2</sup>	0,96 ± 0,03	0,89 ± 0,05	0,67 ± 0,04*	0,64 ± 0,06*
МЦКТ передпліччя, г/см <sup>2</sup>	0,58 ± 0,02	0,55±0,04	0,51 ± 0,03*	0,40 ± 0,03*
МЦКТ всього скелету, г/см <sup>2</sup>	1,20 ± 0,04	1,18 ± 0,04	1,10 ± 0,02*	1,01 ± 0,03*

Примітка. Знаком \* позначена вірогідна різниця в показниках у порівнянні з GOLD 1 (p<0,05).

Отримані результати дослідження дозволили визначити найбільш уразливі

зони, в яких зміни кісткової тканини проявляються раніше. Такою зоною у хворих на ХОЗЛ є поперековий відділ хребта, про що свідчать найбільш виражені зміни у трабекулярній кістці в цій групі обстежених пацієнтів. Зниження МЩКТ в зоні L1-L4 становило 49,46 % у порівнянні GOLD1 і GOLD4 ( $p < 0,01$ ). Наші дані підтверджуються мультицентровим дослідженням TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health), в яке було включено 658 хворих на ХОЗЛ. Виявлено ОП у 23 % та остеопенію у 43 % пацієнтів у стегновому чи поперековому відділах хребта на скануванні DEXA [54]. При цьому встановлено тенденцію до прогресування ОП. Так, у подальшому трирічному дослідженні хворих із стабільним перебігом ХОЗЛ поширеність ОП зростає з 47 % до 61 %. Провісниками прогресування ОП є нижчий вихідний показник Т на рівні трохантера та дефіцит вітаміну D [58].

Вивчення кореляційних зв'язків стадії ХОЗЛ з показниками МЩКТ аксіального скелету зі встановленням тісного зворотного зв'язку з МЩКТ кінцівок ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,05$ ); тулуба ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ); тазу ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ); хребта ( $r = -0,72$ ,  $p < 0,05$ ); на ділянках всього скелету ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ) є доказом цього твердження.

Аналіз кальцій-фосфорного гомеостазу у пацієнтів із ХОЗЛ показав негативні зміни в параметрах, які залежать від віку і статі хворих, а також від інтенсивності вентиляційних порушень та тяжкості хвороби. Так, при порівнянні між собою груп пацієнтів із ХОЗЛ виявлено підвищення концентрації загального сироваткового кальцію і зменшення неорганічного фосфору достовірно з наростанням тяжкості хвороби, що підтверджується позитивним кореляційним зв'язком концентрації кальцію сироватки крові і стадії ХОЗЛ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) та ЛН ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ).

Кальцій-фосфорний обмін в організмі знаходиться під регуляторним впливом багатокомпонентної гормональної системи, найважливішими ланками якої є: вітамін D і його активна форма кальцитріол [59], [60], паратгормон, кальцитонін, статеві гормони і ряд інших, діяльність якої зберігає жорстку константу кальцію і фосфору [61], [62]. Підвищення рівня сироваткового кальцію у хворих на ХОЗЛ

може бути обумовлене механізмом негативного зворотного зв'язку, згідно з яким мобілізація кальцію з кісткового депо відбувається внаслідок активації кісткової резорбції, стимульованої гіперсекрецією паратгормону [59]. Якщо врахувати, що метаболізм кальцію і фосфору в організмі взаємно пов'язаний, то в такому разі, ймовірно, втрата фосфору компенсується з депо та формується так звана латентна стадія гіперфосфоремії. Ці зміни служать сигналом для посилення синтезу паратгормону, який для стабілізації рівнів кальцію і фосфору в крові активізує кісткову резорбцію [59], [61], формуючи тим самим хибне патогенетичне коло із тривалим збереженням дезінтеграції кальцій-фосфорного балансу, що призводить до порушення метаболізму кісткової тканини, виникнення таких захворювань, як остеопенія і ОП.

В підтвердження вище наведеного нами встановлено коливання вмісту паратгормону в залежності від стадії ХОЗЛ та віку пацієнтів. Концентрація паратгормону змінювалась від  $(37,17 \pm 17,91)$  до  $(41,68 \pm 14,10)$  пг/мл у пацієнтів GOLD 1 і GOLD 4 відповідно ( $p=0,031$ ), тоді як у людей старечого віку зростала на 119,39 % у порівнянні з молодими хворими на ХОЗЛ ( $p<0,0001$ ).

Для засвоєння кальцію і підтримки функцій опорно-рухового апарату протягом усього життя людини необхідний кальцитріол. Без кальцитріолу з продуктів харчування засвоюється лише 10-15 % кальцію і 60 % фосфору, в той час як при нормальному вмісті вітаміну D всмоктується 30-40 % і 80 % відповідно [59], [63]. Так, встановлено, що у всіх хворих на ХОЗЛ має місце дефіцит вітаміну D, причому у 23,08 % молодих пацієнтів була тяжка форма дефіциту. Серед хворих літнього віку тяжкий дефіцит вітаміну D діагностувався у 69,23% осіб, тоді як серед людей старечого віку – у 100 % випадків. У чоловіків і жінок, хворих на ХОЗЛ, достовірної різниці в показниках вітаміну D не спостерігалось ( $p>0,05$ ). Натомість, виявлений від'ємний зв'язок менопаузи та вітаміну D ( $r=-0,67$ ,  $p<0,05$ ) вказує на пригнічення процесів формування кісткової тканини з настанням менопаузального періоду.

Значущою ознакою є поглиблення дефіциту вітаміну D, яке наростало при збільшенні тяжкості хвороби, набуваючи мінімальних значень при тяжкому

перебігу ХОЗЛ. Так, нами визначено, що серед представників з GOLD 4 рівень вітаміну D знижувався в 1,75 разів порівняно з хворими GOLD 1. Слід зазначити, що тяжку форму дефіциту вітаміну D зустрічали у 44,45 % хворих GOLD 1, 38,46 % – GOLD 2, 66,67 % – GOLD 3 і у 100 % пацієнтів GOLD 4. При цьому статистично значимі зміни рівня вітаміну D відмічені при порівнянні GOLD 1 і GOLD 4 ( $p=0,006$ ). Отже, дефіцит вітаміну D знаходиться в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ, що підтверджується встановленим зворотним зв'язком ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ), а також зв'язком між вітаміном D і ступенем ЛН ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ). Отож дефіцит вітаміну D, так само як гіпоксія і гіперпродукція паратгормону, стимулюють активність остеокластів з одного боку, і призводять до пригнічення синтезу колагену з іншого [64]. Очевидно, порушення в організмі хворих зумовлені хронічним системним запальним процесом при ХОЗЛ, які наростають зі збільшенням тяжкості захворювання та супроводжуються синдромом ендогенної інтоксикації, зумовлюють розвиток дефіциту вітаміну D.

Враховуючи те, що вітамін D регулює необхідні рівні кальцію і фосфатів в крові для забезпечення мінералізації кісткової тканини і процесів кісткового ремоделювання, тобто нормальної роботи остеобластів і остеокластів [65], виявлений його дефіцит у хворих на ХОЗЛ підтверджує зміну активності цих клітин – зниження темпів формування кісткової тканини і підвищення її резорбції.

Визначення маркерів кісткового формування, зокрема лужної фосфатази залежно від віку хворих на ХОЗЛ, виявило зниження її активності на 13,52 % у хворих зрілого віку, на 18,14 % у пацієнтів похилого віку і на 40,01 % у осіб старечого віку в порівнянні з молодими людьми ( $p<0,05$ ). Також відзначається достовірне зниження лужної фосфатази при збільшенні тяжкості ХОЗЛ: на 19,57 % при GOLD 1 в порівнянні зі здоровими особами, на 10,96 % при GOLD 2 і на 25,47 % при GOLD 3 у порівнянні з хворими GOLD 1. Враховуючи, що лужна фосфатаза синтезується остеобластами та їх попередниками і бере участь у мінералізації кісткового матриксу [66], поєднання зниження рівнів



сироваткової концентрації лужної фосфатази і паратгормону є предиктором остеодистрофії з дуже низьким рівнем кісткового ремоделювання.

Дослідження рівня остеокальцину виявило зменшення його вмісту в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку у 2,39 разів у порівнянні з контролем та особами молодого віку – у 2,32 разів. Достовірно зменшувалась концентрація остеокальцину із прогресуванням захворювання (рис. 3). При GOLD 1 кількість пацієнтів з вираженим зниженням вмісту остеокальцину складала 72,22 %, при GOLD 2 – 78,26 %, GOLD 3 – 91,30 % і при GOLD 4 таке зниження було у всіх (100 %) пацієнтів. Визначення статевих відмінностей у показниках концентрації остеокальцину виявило виражене зниження його вмісту у 79,54 % чоловіків і 70,04 % жінок, хворих на ХОЗЛ ( $p > 0,05$ ). Аналогічно змінювався рівень остеокальцину у курців на 11,67 % у порівнянні з тими, хто не курить ( $p < 0,001$ ). Оскільки на синтез остеокальцину впливає ще й рівень вітаміну D, встановлений нами його дефіцит у всіх хворих на ХОЗЛ, гальмує і без того в'ялі процеси формування кістки. Так як остеокальцин після виділення із остеобластів відкладається в матрикс кісткової тканини та виділяється у кров, він є специфічним маркером активності остеобластів і може вказувати на швидкість кісткового ремоделювання [67]. Отримані результати свідчать про значне зниження процесу кісткового утворення у хворих на ХОЗЛ, що також підтверджується встановленим негативним кореляційним зв'язком між рівнем остеокальцину і стадією ХОЗЛ ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

Особливу увагу привертає динаміка маркерів кісткового формування – пропептидів проколагену першого типу (P1NP) – у залежності від віку, статі й тяжкості досліджуваної нами патології. Так, у групі обстежених хворих на ХОЗЛ віком до 45 років вміст P1NP був на 66,78 % вище в порівнянні з групою пацієнтів 75 і старше років ( $p < 0,001$ ). Нами встановлено достовірний зв'язок між віком хворих і рівнем P1NP ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує роль віку як гальмівного фактора в метаболізмі кісткової тканини. Відмічали зменшення P1NP в залежності від стадії захворювання. Так, рівень P1NP у пацієнтів з

GOLD 4 на 82,96 % нижче порівняно з представниками GOLD 1. При цьому статистично значимі зміни рівня пропептидів відмічені при порівнянні GOLD 1 і GOLD 2 ( $p=0,005$ ), GOLD 1 і GOLD 3 ( $p=0,045$ ), та GOLD 1 і GOLD 4 ( $p=0,002$ ) (рис. 1). У чоловіків і жінок достовірної різниці в показниках P1NP не відмічено.

За результатами дослідження бета-термінальних С-телопептидів колагену першого типу ( $\beta$ -СТх), які характеризують резорбцію колагену в кістці, у хворих на ХОЗЛ різного віку встановлено приріст цього показника на 91,62 % у осіб старечого віку порівняно з молодими людьми ( $p<0,001$ ). Зіставлення рівнів маркерів резорбції кістки на різних стадіях ХОЗЛ виявило збільшення вмісту  $\beta$ -СТх на 70,66 % у пацієнтів з GOLD 4 порівняно з GOLD 1. Підвищений вміст  $\beta$ -СТх мали 19,23 % хворих з GOLD 2, 33,34 % – з GOLD 3 і 41,67 % – при GOLD4 (рис. 3).

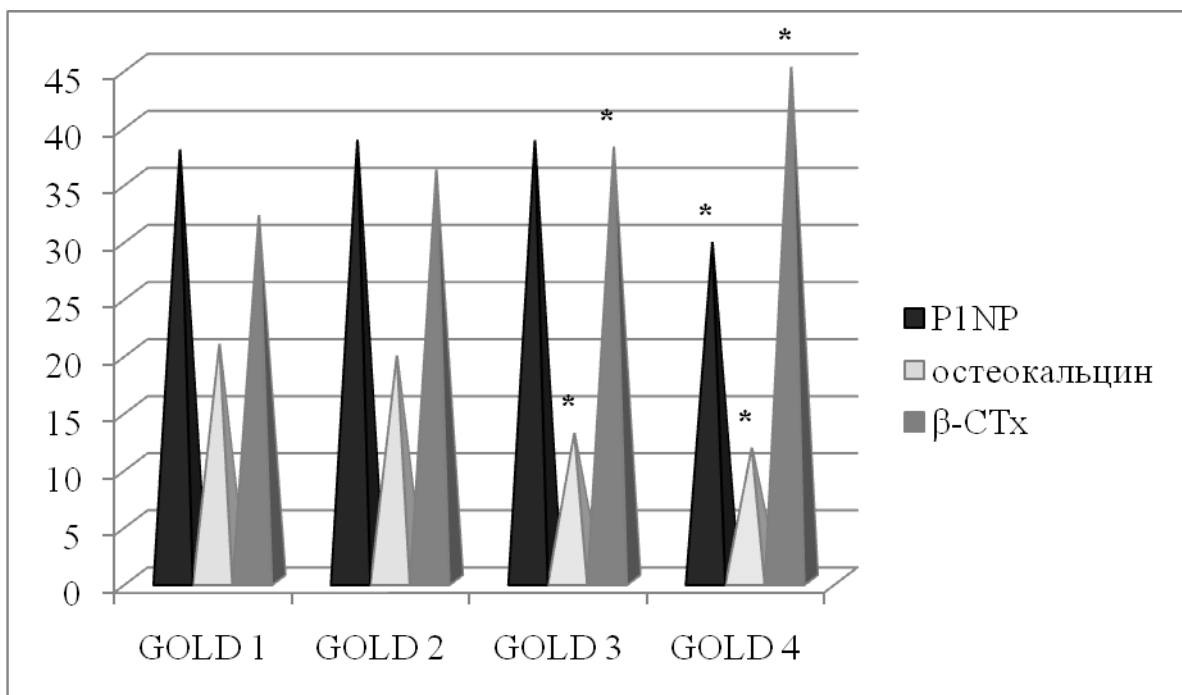


Рис. 3. Маркери метаболізму кісткової тканини в залежності від стадії ХОЗЛ. Знаком \* позначена достовірно різниця в порівнянні з хворими GOLD 1 ( $p<0,05$ ).

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок вмісту  $\beta$ -СТх і стадії ХОЗЛ

( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ), ступеня ЛН ( $r=0,30$ ,  $p<0,005$ ), а також з тривалістю менопаузи ( $r=0,30$ ,  $p<0,05$ ). Як продукти деградації колагену першого типу, який складає більше 90 % органічного матриксу кістки,  $\beta$ -СТх є специфічними маркерами, рівень яких зростає в пацієнтів з високою резорбцією кістки [68], [69].

Отже, аналіз результатів параметрів кісткового метаболізму свідчить, що розвиток ХОЗЛ супроводжується порушенням системного метаболізму кісткової тканини, дисбалансом основних кальційтропних гормонів та розбалансуванням процесів кісткового моделювання і ремоделювання. Інтенсивність цих змін залежить від стадії захворювання, наявності шкідливих звичок та гормонального дисбалансу. При цьому зі збільшенням стадії ХОЗЛ, а отже, і посиленням тяжкості хвороби, відмічається зниження утворення маркерів формування кісткової тканини і зростання відсотку маркерів її резорбції. Ці процеси посилюються при впливі додаткових чинників, зокрема віку і менопаузи.

Таким чином, одне із чільних місць у патогенезі прогресування та розвитку остеопорозу при ХОЗЛ належить хронічному системному запаленню, яке запускає каскад ланцюгових реакцій, що потенціюються метаболічним дисбалансом, дефіцитом вітаміну D, та біохімічно опосередкованим змінням реактивності організму. Запускається процес порушення метаболізму кісткової тканини з розвитком остеодефіцитних станів, що в підсумку взаємообтяжує й погіршує перебіг патологічного процесу й загалом виступає патогенетичним фактором у виникненні остеопенічного синдрому.

## **1.5 Major aspects on the epidemiology and etiology of atherosclerosis**

An estimated 31% of the total deaths worldwide are caused due to cardiovascular diseases (CVD's) and stroke. The most contributing factor for their development is the condition called atherosclerosis. In this article, we will be looking forward to explore atherosclerosis and its medical significance.

We will be focusing on providing an overview on atherosclerosis along with its main complications, its epidemiological and etiological factors and the possible ways in which we can seek prevention from it.

Atherosclerosis is a specific and most common form of arteriosclerosis, affecting primarily the intima of large and medium-sized muscular arteries and is characterized by fibro-fatty plaques deposition or atheromas in these vessels. This deposition causes obstruction to arterial blood flow, decreasing the amount of blood supply and resulting in ischaemic conditions in aorta, heart, brain and lower extremities. The progression of atherosclerosis paves way for deteriorating clinical effects in the arterial systems such as: ischemia and atrophy, infarction necrosis, plaque propagation by formation of thromboembolism and aneurysmal dilatation causing eventual rupture. The atheromas formed in atherosclerosis have a typical composition. It is covered in outside by dysfunctional endothelium around a fibrous cap of smooth muscles with collagen and macrophages collection. It is followed by foam cells formed from the oxidation of monocytes as a result of activation by lipoprotein molecules. Inside foam cells is the lipid core with some neovascularization. The plaques found usually have a stable and dynamic character. The most frequently affected arterial systems includes large arteries like aorta, renals, carotids and mesenteric along with medium and small-sized arteries like coronaries, cerebrals and arteries of lower limbs. The complicating clinical manifestations produced as a result of atherosclerosis are numerous varying between the organs (Tab. 5).

*Table 5.*

*Complications of atherosclerosis in organs*

<b>Organs</b>	<b>Complicating diseases</b>
Aorta	Aneurysm formation, thrombosis, emboli to organs
Heart	Myocardial infarction, Ischaemic heart disease
Brain	Chronic ischemic brain damage, cerebral infarction
Lower extremities	Intermittent claudication, gangrene
Small intestine	Ischaemic bowel disease, infarction

The pathogenesis of atherosclerosis is by far, well explained by the reaction to injury hypothesis that states the following processes: endothelial injury, smooth muscle cell proliferation in intima, role of blood monocytes, hyperlipidaemia progression and lastly, thrombosis formation.

Around 17.9 million people die each year from cardiovascular diseases and strokes and from this, more than 65% of deaths are due to atherosclerotic cases. One-third of the deaths happens in people around 70 years of age. Ischaemic heart diseases (IHD's) of such origin are found to be three times higher in men in the late 40's than in women. More than 75% of such diseases occur in low and middle income countries, with the highest cases reported in Eastern Europe. In United States, more than 1.5 million people suffers from myocardial infarction each year with the death of half million among them.

Extensive epidemiological investigations were conducted on living populations with risk of developing clinical atherosclerosis, summarizing the main causative factors into major and minor risk factors. Major risk factors are again divided into modifiable and non-modifiable ones based on the ability in which they can be controlled in the lifestyle of an individual. Modifiable factors includes hyperlipidaemia, hypertension, smoking and diabetes mellitus. Hyperlipidaemia has direct proportionality with atherosclerosis and IHD's. The evidences of cholesterol accumulations in the vessels leading to fibro-fatty plaques and increased mortality of IHD patients due to hypercholesterolemia underlines the fact. Nowadays, a constant dilemma appears in the dietary system globally, as concentrations of bad cholesterol called as low-density lipoproteins (LDL) rises in contrast to good cholesterol called as high density lipoproteins (HDL) in the body. This poses the great threat of lipid build-up in vessels. The next major culprit in the case turns out to be hypertension. A systolic blood pressure of over 160mmhg over a diastolic of 95mmhg is associated with five times higher risk of developing IHD's, causing mechanical injury to arterial walls and starting the initiation of atherosclerosis progression. Man who smokes a pack of cigarettes a day are 3-5 times more likely to die of IHD's than non-smokers. Smoking reduces the level of HDL and raises the carbon monoxide in blood,

producing carboxy-haemoglobin and eventually hypoxia in the arterial wall, favouring atherosclerosis. The harmful effects of Diabetes mellitus extends in increasing the aggregation of platelets in the lesions, increasing LDL and decreasing HDL. Thus the risk of developing IHD is doubled, tendency to develop CVDs is high and frequency to form gangrene of foot is elevated. The non-modifiable risk factors comprises age, sex, genetic factors, familial and racial factors. Atherosclerosis is an age related condition and significant lesions appear with increasing age. The lower incidence of atherosclerosis in women, especially in pre-menopausal age is probably due to the increased level of estrogen and HDL in them, both of which having anti-atherogenic influence. Hereditary genetic derangements of lipoprotein metabolism predispose the individual to high lipid and familial hypercholesterolemia. Familial predisposition to atherosclerosis may be related to other risk factors such as diabetes, hypertension and hyperlipidaemia. Racial differences too exists in such that, blacks have generally less incidence of the disease than in whites. The minor risk factors includes: obesity, environmental influences, hormones (estrogen deficiency, oral contraceptives), physical inactivity, stressful life, infections(*C. pneumoniae*, Herpes virus, CMV), Homocystinuria and alcohol usage.

The preventive measures in atherosclerosis are crucial because it can progress without the manifestation of probable symptoms. Prevention implies primary and secondary measures. Primary prevention aims at the possibilities for protection against any serious complications. It applies for control of blood pressure, blood glucose and cholesterol levels and their regular monitoring. Maintaining a proper diet is pivotal so that it controls the plasma cholesterol levels. Several studies have found that the foods rich in omega-3 fatty acids and poly-unsaturated fats can reduce the LDL build up. Adequate weight management, stress control, regular exercises and cessation of smoking and alcohols are also recommended. Secondary prevention is intended to prevent the recurrence of events such as myocardial infarction and stroke in symptomatic patients. Strict administration of proper treatment and surgical procedures are advised in this case. A new hope in the field of atherosclerosis prevention is the introduction of herbal therapy. Herbal compounds such as flavonoid

extracts from plants are now being used to defend the disease. Studies suggest that their anti-oxidant properties inhibits LDL oxidation inside the arteries and reduce the LDL build up. They also possesses less toxicity and side-effects compared to other anti-oxidants. Some of the many such plant groups includes Cornelian cherry, Verjuice, *Allium hirtifolium*.

Despite advancements in the medical field, atherosclerosis remains as an underlying cause of deaths all over the world. Tackling the disease is of utmost importance and implementations such as herbal therapy must be encouraged in order to restrict the disease from being a 'world's killer'. Following a healthy lifestyle with controlled diet and health regimens will help us to move forward, without falling into the hands of atherosclerosis.

## **SECTION II**

### **PREVENTIVE MEDICINE**

#### **2.1 Epidemiological and preventive aspects of hepatitis c virus infection in Ukraine**

Viral hepatitis is a common and dangerous infectious disease caused by various hepatitis viruses, which primarily affect human liver cells. Hepatitis C is a liver disease caused by the hepatitis C virus (HCV): the virus can cause both acute and chronic hepatitis, ranging in severity from a mild illness lasting a few weeks to a serious, lifelong illness[73].

Most persons who acquire hepatitis C virus (HCV) will develop chronic infection [73] Following acute infection, HCV is very successful in establishing persistent infection by evading the immune system. Although the mechanism for the high rate of viral persistence is not completely understood, several viral and host factors likely play a significant role [73,74].

The viral hepatitis pandemic takes a heavy toll on lives, communities and health systems. It is responsible for an estimated 1.4 million deaths per year from acute infection and hepatitis-related liver cancer and cirrhosis – a toll comparable to that of HIV and tuberculosis [76]

New HCV infections are usually asymptomatic. Some persons get acute hepatitis which does not lead to a life-threatening disease. Around 30% (15–45%) of infected persons spontaneously clear the virus within 6 months of infection without any treatment. The remaining 70% (55–85%) of persons will develop chronic HCV infection. Of those with chronic HCV infection, the risk of cirrhosis ranges between 15% and 30% within 20 years [77].

Hepatitis C is a liver disease that affects the lives of 14 million people in the Region – approximately one in every 50 individuals. One of the dangerous liver diseases of viral etiology is hepatitis C, the prevalence of which is growing every year. Hepatitis C can be found in less than 0.5% of the population in western northern



and central Europe to as high as 3–6% in many countries of eastern Europe and central Asia [78].

The HCV infection is assessed by the frequency of detection of total antibodies to the pathogen - anti-HCV. The most affected HCVs are the population of the Eastern Mediterranean region and the WHO European Region, where HCV prevalence rates are 2.3% (15 million) and 1.5% (14 million). However, even in a relatively homogenous setting such as Western Europe, prevalence of viraemic HCV infection may range between 0.4% (Austria, Cyprus, Germany, Denmark, France, UK) and 1.5% (Israel, Italy) [79].

While in other WHO areas the prevalence rates vary from 0.5% to 1.0% : Africa region - 1.0% of the population (11 million); region of the Americas - 1.0% of the population (7 million); the region of the western part of the Pacific Ocean - 1.0% of the population (14 million); South-East Asia region - 0.5% of the population (10 million) [80].

About 75% of HCV infections occurred in low- and middle-income countries. Countries with the highest HCV prevalence are mainly low-middle income countries and include Egypt 4.4-15.0%, Gabon 4.9-11.2%, Uzbekistan 11.3%, Cameroon 4.9-13.8% Mongolia 9.6-10.8%, Pakistan 6.8%, Nigeria 3.1-8.4% , Georgia 6.7% [81-86].

In EU / EEA countries, the prevalence of HCV infection was 1.1% (95% CI: 0.9 - 1.4), which was equivalent to approximately 5.6 million people. Of these, an estimated 70% had a chronic infection. France, Italy, Poland, Romania, Spain, and the United Kingdom had the highest burden of chronic HCV infection: 350,000 to 2.5 million anti-HCV positives [87].

Hepatitis C has been registered in Ukraine since 2003, and since 2010 information on the registration of chronic forms of HCV infection has become available. According to the official registration materials, the incidence rates of clinically manifested, mostly jaundiced forms of HCV in Ukraine for the period from 2003 to 2012 decreased from 2.8 to 1.53 per 100 thousand population - 1.8 times

[88]. According to estimates in Ukraine, about 3.6% (1,585,080 people) have chronic viral hepatitis C.

The highest average long-term incidence rates of GHS in 2003-2012 were registered in Kirovohrad, Zaporizhia, Odesa oblasts and Kyiv; the smallest were typical for Khmelnytsky, Ivano-Frankivsk, Kherson, Zakarpattia and Vinnytsia regions. In Lviv, Poltava, Cherkasy, Rivne and Kyiv oblasts, there was an increase in the registered incidence of HCV. The age structure of patients was significantly dominated by adults (96.8-99.0%). The number of registered cases of infection among children under 14 during 2003-2009 was 149 in Ukraine as a whole [88].

In the following period, the dynamics of the incidence of viral hepatitis C in Ukraine was as follows.

Analysis of materials obtained in of the official registration of cases of the Ministry of Health of Ukraine, a total of 44359 cases of HCV infection were registered in country for 7 years (2013 - 2019), including 3826 cases of Acute hepatitis C - (8 , 44 ± 0.48)% and 41483 Chronic hepatitis C - (91.56 ± 0.48)% (Table 6).

*Table 6*

*Number of cases of acute and chronic HCV infection registered in 2013-2019 in Ukraine*

HCV infection	Years							
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Acute hepatitis C	698	556	589	563	470	477	473	3826
Chronic hepatitis C	6144	5445	5985	5854	5714	5485	5906	41483
Total	6842	6001	6574	6417	6184	5962	6379	44359

Figure 4 shows the dynamics of the incidence of acute and chronic forms of HCV infection per 100 thousand population of Ukraine from 2013 to 2019.

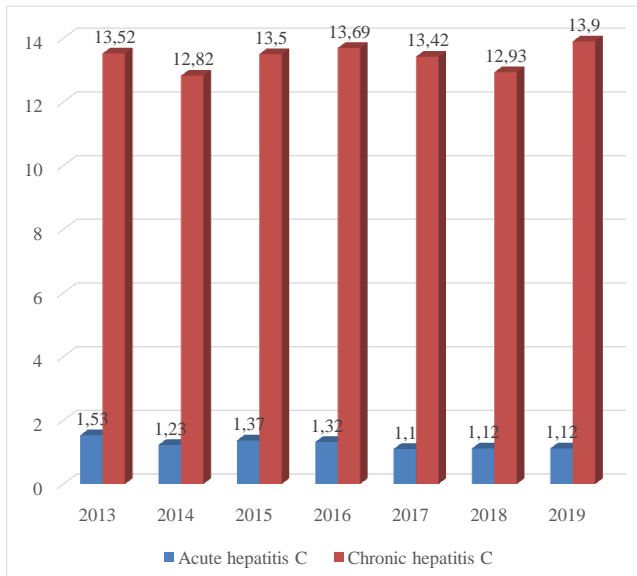


Figure 4. The dynamics of the incidence of acute and chronic forms of HCV infection, per 100 thousand population

The dynamics of ratio of acute and chronic forms of HCV infection in Ukraine averaged 1:10,8 (Table 7).

Table 7

*Proportion and ratio of cases of acute and chronic HCV infection in Ukraine*

Form of infectious process / correlation	Years							
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	On the average
Acute hepatitis C (%).	10,20	9,27	8,96	8,77	7,60	7,41	6,9	8,44
Chronic hepatitis C (%).	89,80	90,73	91,04	91,23	92,40	92,59	93,1	91,56
Acute hepatitis C / Chronic hepatitis C	8,8:1	9,8:1	10,2:1	10,4:1	12,2:1	12,5:1	13,5:1	10,8:1

The average long-term incidence of acute hepatitis C in Ukraine was 1.25 per 100 thousand population (95% CI: 1.06-1.44), chronic - 13.9 per 100 thousand population (95% CI: 12,76–14.02). There was a pronounced tendency to reduce the incidence of acute HCV infection (Tser. = -8.6%) with a stable tendency to chronic hepatitis C (Tser. = + 0.97%).

In 2013 - 2017, the prevalence of CHC was estimated at an average of 47,039 registered cases per year (95% CI: 43855 - 50223). In terms of 100 thousand population, the prevalence of CHC averaged (114.00 ± 16.96) per 100 thousand population (Figure 5).

There was a pronounced tendency to increase the prevalence of chronic hepatitis C in Ukraine as a whole by 27.26% per 100 thousand population.

The average long-term prevalence of chronic hepatitis C for 2013 - 2017 was 114 per 100 thousand population (95% CI: 107.35 - 120.65).

Viral hepatitis C is a curable disease and the main task of the state is to provide access to treatment for at least 80% of infected people by 2030. According to national and international experts, more than 1.5 million people in Ukraine have diagnosed or undiagnosed chronic hepatitis C.

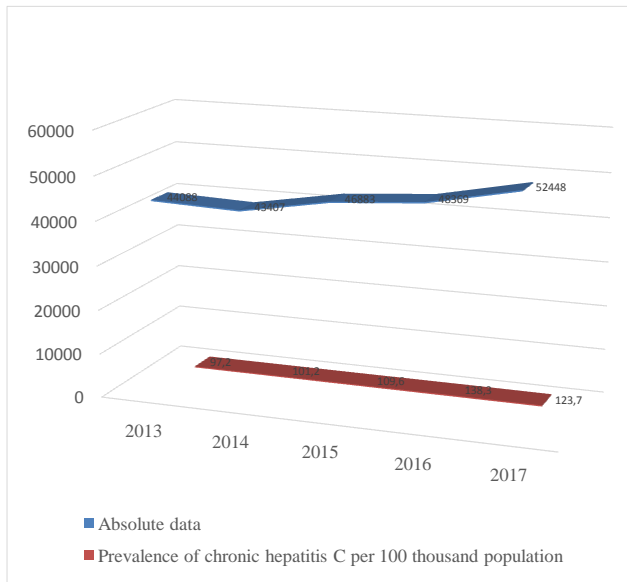


Figure 5. Prevalence of chronic HCV infection in Ukraine in 2013-2017

Risk groups for hepatitis C virus infection include: injecting drug users, HIV-infected patients, and patients with sexually transmitted diseases; hematological patients who receive repeated transfusions of blood and its preparations; persons with

chronic renal failure who are on hemodialysis, with diseases of the hepatobiliary system, immunodeficiency conditions; patients of various departments whose treatment includes long-term and/or intensive courses of infusion therapy, endoscopic, invasive and surgical interventions, medical workers who have professional contact with blood and its preparations, other biological fluids of patients; persons with risky sexual behavior (prostitutes); children born to a mother with active hepatitis C; persons in contact with patients with acute and chronic hepatitis C and virus carriers.

The incidence of hepatitis C in risk groups is: HIV-infected - 84%, injecting drug users - 61.5%, skin patients at the dispensary - 18.3%, patients in hospitals - 5%, health professionals - 3.3% , patients with oncological diseases - 3.7%, patients with tuberculosis - 46.7%, prisoners - 61.1%.

Today there are special prevention measures, which are divided into specific and nonspecific.

Specific prevention involves routine vaccination or emergency vaccination of medical personnel against HBV (Enderix B, Combiotech, Euvax B, Regevak). There is currently no specific prevention of HCV. Hepatitis C patients are recommended to be vaccinated against HBV and hepatitis A to prevent decompensation of liver disease in case of infection with these viruses.

In order to reduce the intensity of the epidemic process of HS, it is possible and necessary to take preventive measures to identify the sources of the pathogen and interrupt the mechanism of its transmission; due to the lack of means of specific prevention of HCV infection, the formation of the necessary immune layer among the population is currently impossible, therefore, in this regard, it is necessary to increase the effectiveness of non-specific preventive measures at all levels [16].

Ukraine adheres to prevention measures developed and implemented by WHO. The WHO Regional Office for Europe is providing technical support to Member States in planning and strengthening national responses to viral hepatitis, including awareness-raising, surveillance, prevention, strengthening of laboratory capacity and

provision of guidance on testing and treatment. The Office is also supporting regional partnerships [78].

The Action plan for the health sector's response to viral hepatitis in the WHO European Region complements the WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021 and adapts it to the distinctive profile of the Region. The plan identifies priority actions for countries in the Region along the continuum of viral hepatitis services and sets regional targets and milestones for the elimination of hepatitis C as a public health threat by 2030 [78].

Ukraine, as a member of the WHO, is committed to working to halt the transmission of new hepatitis infections by making testing available and ensuring that all people living with chronic hepatitis have access to care and affordable and effective treatment.

## **2.2 Formation of public health services at the national and regional levels in ukraine**

In 2012, Regional Office for Europe of the World Health Organization (WHO) adopted a document "European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities and Services" [89], which became a guide for the development of public health in European region.

The aim of the European Plan is to provide support to European WHO member states in improving health, reducing health inequalities, and in ensuring the implementation of public health operational functions and the main list of available, high-quality and efficient services of public health system at individual, local and population levels, as well as in the process of strengthening the capacity of a public health system [90].

The unifying principle of the public health system is its inherent social character, as well as the fact that it focuses mainly on the health of the population as a whole. The public health system can be understood as a key aspect of the wider

health care system and plays an important role in increasing the efficiency and effectiveness of the health care system as a whole [91].

Creating optimal conditions for realization of the potential of each person throughout life, achieving European standards of quality of life and well-being of the population of Ukraine is one of the main tasks set by the Sustainable Development Strategy "Ukraine - 2020", approved by the Presidential Decree of 12 January 2015 № 5 [92], and part of the obligations under the Association Agreement between Ukraine, on the one hand, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, on the other hand [93].

Organizational and legal principles of formation of the public health system in the country are its legality, i.e. compliance with the Constitution and laws of Ukraine and international treaties; intersectoral cooperation and coordination by creating mechanisms for agreeing on public health goals, priorities, objectives and actions; efficiency through the achievement of the maximum possible results at the expense of the minimum necessary costs; accountability through regular reporting to the public and local communities on the results of the system in a form accessible to them; succession by preserving and transmitting values, norms, knowledge, experience for further use and ensuring the consistent implementation of public policy in the field of public health, regardless of political situation, etc. [94].

In order to ensure these principles, the Cabinet of Ministers of Ukraine approved the Concept of Public Health System Development in the country by the Order of 30 November 2016 № 1002-p "On Approval of the Concept of Public Health System Development" [93].

The concept defined the principles, directions, tasks, mechanisms and terms of building the public health system in the country in order to form and implement effective public policy to maintain and improve public health, increase life expectancy and improve quality of life, prevent diseases, continuing active, working age and encouraging the population to lead a healthy lifestyle by uniting the efforts of the whole society.

The Concept was supposed to be implemented during 2017–2020.



The basis for the formation of the public health system in the country was the right to health and health care as one of the basic human rights regardless of race, political, religious and other beliefs, age, gender, sexual orientation, gender identity, ethnicity and social origin, property status, place of residence, language or other characteristics, including health status. At the same time, a society can achieve its development provided that its members remain healthy.

At the same time, the state recognizes that the health of the population is one of the determining factors of national security and well-being of a nation, and the state of individual and public health is an important guarantee of harmonious relations in society; the principle of priority of preserving the health of the population in course of all public authorities activities, which provides for the recognition of current problems in the field of health care as complex and related to the social determinants of health.

The implementation of this principle involves the leading role of the Ministry of Health of Ukraine, as a coordinator of improving the health care system, its impact on social determinants of health, prevention of harmful effects of the environment on public health; the principle of achieving health justice, which is guaranteed by the state, provides creation of conditions for the realization of the right to health, anticipates measures to affect the health of public transport, access to education and health care, access to healthy nutrition and physical culture, taking into account the economic opportunities of the population.

The solution of the existing problems in the country is expected to be carried out by: creation of a multi-sectoral system of public health with a coordinating role of the Ministry of Health of Ukraine in the field of public health through the introduction of the principle of priority of public health in overcoming threats and negative effects of emergencies on public health; harmonization of the legal framework in the field of public health with European legislation; introduction of a multi-sectoral approach to solving public health problems for rational use of available human and material resources; ensuring the functioning of the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine as a coordinator of public health programs and projects, etc.

The concept allowed for the development of the public health system by creating a single public health system, which includes implementation of the principle of priority of preserving the health of the population in course of all public authorities activities at all levels of governance; assigning to the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine functions to support management decisions in the field of public health, in particular to create and maintain a single information and analytical system of medical information, methodological guidance of laboratory and analytical work of regional public health centers; performing public health functions at the regional level by integrating and optimizing available human, material and financial resources; implementation of strategic planning for the development of the public health system with the involvement of stakeholders, which will allow to define the mission, goals and activities in the field of public health at the national, regional and local levels.

In order to implement the Concept, the Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 18 August 2017 № 560-p "On Approval of the Action Plan for the Implementation of the Concept of Public Health System Development" [96] approved the Comprehensive Action Plan for the implementation of the Concept of Public Health System Development including measures for the development of human resources in the public health system.

Also, in accordance with the Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 2 September 2015 № 909-p "Some issues of the Ministry of Health" [97] and the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 18 September 2015 № 604 "On creation of a public institution "Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine" [98], the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine was organized which began to perform the functions assigned to it by the Government.

In order to implement the approved public health measures in the regions of Ukraine, regional public health centers have emerged since 2018. By the end of 2019, it was planned to create such centers in each region of Ukraine. According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 2 November 2018 № 2012, the Model Statute of the Public Health Center (regional, Kyiv and Sevastopol) and the

Model Structure of the Public Health Center (regional, Kyiv and Sevastopol) were approved [99]. This document, in particular, states that the specified institutions are created in the form of public non-profit enterprises based on territorial ownership of the community, and will belong to the sphere of management of the relevant local government.

The Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine has developed recommendations on the functions of regional public health centers. They include the following areas of activity: epidemiological surveillance (observation) of diseases and assessment of public health; identification of priority health problems and health threats; ensuring preparedness and contingency planning in the field of public health; ensuring disease prevention; strengthening health of the population; human resource planning for the public health system; strategic guidance in the field of public health; communication in the interests of public health.

It should be noted that in the country there are no common approaches to mechanisms of creating these centers and their organizational structure.

Transcarpathian Regional Public Health Center of Transcarpathian Regional Council, as a public non-profit enterprise was established on 15 April 2020 to implement the Decision of the 17th session of Transcarpathian Regional Council of VII convocation of 20 December 2019 №1691, "On establishment of Transcarpathian Regional Center for Public Health" [100] by merging the public non-profit enterprise "Regional Medical Information and Analytical Center" of Transcarpathian Regional Council, the public non-profit enterprise "Regional Health Center" of Transcarpathian Regional Council and the public non-profit enterprise "Transcarpathian Center for Prevention and Control of AIDS" of Transcarpathian Regional Council. Statute of public non-profit enterprise "Transcarpathian Regional Public Health Center" of Transcarpathian Regional Council was approved by the Order of the Regional Council chairman, dated 14 April 2020 № 6-pr and acting director of the institution was appointed.

The Statute defines purpose and tasks of the Center. The main purpose of the Center is to ensure preservation and promotion of public health, strategic

management of public health, epidemiological surveillance (observation) and monitoring of diseases, sectional and population disease prevention activities, laboratory activities and epidemic control. The task of the Center is to implement measures to strengthen health of the population, conduct epidemiological surveillance, disease prevention, measures to combat epidemics and perform other tasks within the operational functions of public health.

The property of the Center consists of tangible and intangible assets, fixed assets and non-current assets, as well as other values, the worth of which is reflected in its independent balance sheet and off-balance sheet, which it received during the merger of the above mentioned institutions.

Financing the activities of the Center for 2020 in the amount of 5657 000 UAH is carried out at the expense of state subvention (according to the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 25 March 2020 № 250 "Some issues of providing subventions from the state budget to local budgets in 2020 to support certain institutions and activities in the health care system" [101]) plus co-financing from regional budget for the Center maintenance.

These funds are insufficient to finance the salaries of employees transferred during the establishment of the Center and perform the functions assigned to it. The current situation has led to reduction of staff and definition of priority tasks of the Center with the refusal to perform part of the functions specified in the Statute. Under current circumstances, it is problematic to conduct field epidemiological studies in some administrative areas of the region.

From 2019-2020 academic year, Uzhhorod National University began training Masters in Public Health to provide the region's public health system with highly qualified personnel [102], but in the current organizational and financial conditions, their employment will be virtually impossible.

Thus, it can be concluded that Ukraine is carrying out targeted work to create a public health system, but the peculiarities of its formation at the regional level, which are carried out using the residual principle of funding, will not ensure the implementation of basic operational functions in full.

## **2.3 Associations between medical-and-social risk factors and development of arterial hypertension in the adult population of zaporizhzhia region**

**Goal of research:** – *to study the influence of the medical and social risk factors on the development of arterial hypertension in the adult population of Zaporizhzhia Region.*

**Materials and methods** – *in order to achieve this goal we have conducted a sociological study where 2000 patients, residents of Zaporizhzhia Region, including 1000 patients with arterial hypertension and 1000 patients without arterial hypertension. Despite the fact that the main purpose of this stage of the study was to develop a prognostic model for the development of arterial hypertension, first we studied the association between the arterial hypertension and the effects of already known risk factors, which reliable relationship had been proved by many studies, including heavy inheritance [106-107], overweight [108], excessive alcohol consumption [109-116], smoking [117-123], hypodynamia [124-125], and some risk factors of social and economic orientation. In accordance with the tasks set and in order to achieve the goal of the research, we used a set of general scientific and special methods interrelated and consistently applied during the research: system, bibliosemantical, statistical and correlation analysis.*

**The results of the study and their discussion.** *The data of the state of health of the population from the perspective of cardiovascular risk can be obtained only through epidemiological studies in the different regions that differ in social and hygienic, economic and demographic characteristics [103-105]. According to our study, the simple logistic regression analysis of persons from the cohort under study reveals a reliable relationship between the arterial hypertension and heavy inheritance (OR 49,78 [95% CI 36,81-67,31]), overweight (OR 5,92 [95% CI 4,80-7,30]) physical inactivity (OR 2,15 [95% CI 1,78-2,61]), smoking and excessive alcohol consumption (OR 1,84 [95% (CI 0,69-1,03)]) It should be noted that the persons with heavy inheritance have the greatest chances of having the arterial hypertension, which is in line with the results of studies carried out by other scientists*

[106-107]. Our studies have confirmed the existence of a reliable relationship between the development of arterial hypertension and the excessive salt intake (OR 16,09 [95% (CI 12,14-21,34)], the abuse of fatty sorts of meat and fish (OR 1,41 [95% CI 1,18-1,69]), but with limited use of vegetables and fruits (OR 18,02 [95% CI 14,36-22,62]). But along with the well-known risk factors which connection has been proved by fundamental researches, the residents of Zaporizhzhia Region feature also other risk factors of social and economic orientation, in particular, poor living standards (OR 2,45 [95% CI (2,04-2,94)]), unemployment (OR 1,9 [95% CI 1,38-2,64]), lack of healthcare facilities at the place of residence (OR 0,29 [95% CI 0,22-0,35]), low level of education (OR 2,39 [95% CI 1,97-2,91]) and profession with stress loads (OR 1,00 [95% CI 0,83-1,2]).

**Conclusions.** 1. It is established that along with the risk factors such as the heredity, overweight, hypodynamia, excessive alcohol consumption the residents of Zaporizhzhia Region have other risk factors of social and economic orientation, including poor living standards [OR (95% CI) (2,45 (2,04-2,94) <0,0001)], low average income [OR (95% CI) (13,35 (10,65-16,73) <0,0001)], unemployment [OR (95% CI) (1,9 (1,38-2,64) <0,0001)], lack of healthcare facilities at the place of residence [OR (95% CI) 0,29 (0,22-0,35) <0,0001)], low level of education [OR (95% CI) 2,39 (1,97-2,91) <0,0001)].

2. The availability of such reliable associations between the risk factors characterizing the human metabolic status and the development of arterial hypertension in the adult population: blood sugar level above 6,0 mmol/l [OR (95% CI) 2,65(1,96-3,59) <0,0001)] has been proved. The cholesterol level above 4,5 mmol/l [OR (95% CI) 3,18 (2,56-3,94) <0,0001)].

**Keywords:** arterial hypertension, risk factors, prevention of arterial hypertension

## **Introduction**

The lesions of the population with arterial hypertension and related diseases in the different countries of the world and in the different regions of Ukraine have their differences that depend on the cultural and living standards of the population, lifestyle, education, gender, age, profession, place of residence, climate and also the

prevalence of such risk factors as smoking, excessive alcohol consumption, obesity, stressful situations, availability of medical care, as well as the quality of providing preventive and medical care.

Therefore, the study of the impact of these factors on the development of arterial hypertension will allow timely developing and adopting effective management decisions aimed at the prevention of arterial hypertension lesions and related diseases at the regional level.

**Goal of research:** – to study the influence of medical and social risk factors on the development of arterial hypertension in the adult population of Zaporizhzhia Region.

**Materials and methods** – in order to achieve this goal we have conducted a social study where 2000 patients, residents of Zaporizhzhia Regions, including 1000 patients with arterial hypertension and 1000 patients without arterial hypertension took part. In accordance with the tasks set and in order to achieve the goal of the research, we used a set of general scientific and special methods interrelated and consistently applied during the research: system, bibliosemantical, statistical and correlation analysis.

**Results of the study and their discussions.** We have conducted a sociological study participated by 2000 patients, residents of Zaporizhzhia Region, including 1000 patients with arterial hypertension and 1000 patients without arterial hypertension. Despite the fact that the primary purpose of this study was to develop a prognostic model for the development of arterial hypertension, the associations between the arterial hypertension and the effects of already known risks factors which reliable relationship had been proven by many studies, including the heavy inheritance, overweight, hypodynamia, excessive alcohol consumption, smoking and some risk factors of social and economic orientation were first studied.

According to our study, the simple logistic regression analysis of persons from the cohort under study reveals a reliable relationship between the arterial hypertension and heavy inheritance (OR 49,78 [95% CI 36,81-67,31]), overweight (OR 5,92 [95% CI 4,80-7,30]) physical inactivity (OR 2,15 [95% CI 1,78-2,61]),

smoking and excessive alcohol consumption (OR 1,84 [95% CI 0,69-1,03]). It should be noted that the persons with heavy inheritance have the greatest chances of having the arterial hypertension, which is in line with the results of studies carried out by other scientists.

*Table 8*

*Associations between medical-and-social risk factors and development of arterial hypertension, n (%)*

Risk factors	Persons with AH n=1000	Persons without AH n=1000	OR (Odds ratio) (95%CI) (Confidence interval )	p
Hypodynamia	436 (43,6)	264 (26,4)	2,15 (1,78-2,61)	<0,001
Excessive alcohol consumption	232 (23,2)	264 (26,4)	1,84 (0,69-1,03)	0,098
Overweight	532 (53,2)	161 (16,1)	5,92 (4,80-7,30)	<0,001
Smoking	342 (34,20)	246 (24,6)	1,59 (1,31-1,93)	<0,0001
Heavy inheritance	754 (75,4)	58 (5,8)	49,78 (36,81-67,31)	<0,0001

According to the WHO recommendations, the malnutrition is also a risk factor associated with the development of arterial hypertension in the adult population. In particular, the modern scientific literature has some evidences of influence on the development of arterial hypertension by the excessive salt intake [125], insufficient consumption of fruits and vegetables [126], as well as fatty sorts of fish. In the questionnaire offered to the patients the questions were related to the products listed



above. Our studies confirmed the existence of a reliable relationship between the development of arterial hypertension and the excessive salt intake (OR 16,09 [95% CI 12,14-21,34]), abuse of fatty sorts of meat and fish (OR 1,41 [95% CI 1,18-1,69]), but limited consumption of vegetables and fruits (OR 18,02 [95% CI 14,36-22,62]).

According to the results of the study shown in Table 9, the excessive salt consumption has the greatest influence on the development of arterial hypertension.

*Table 9*

*Associations between risk factors characterizing nutrition and development of arterial hypertension in the adult population, n (%)*

Risk factors	Persons with AH n=1000	Persons without AH n=1000	OR (Odds ratio) (95% CI) (Confidence interval)	p
Consumption of salt more than 5 grams per day	524 (52,4)	64 (6,4)	16,09 (12,14-21,34)	<0,0001
Excessive consumption of fatty meat and fish every day	423 (42,3)	342 (34,2)	1,41 (1,18-1,69)	<0,0001
Insufficient consumption of vegetables and fruits	854 (86,4)	245 (24,5)	18,02 (14,36-22,62)	<0,0001

But along with the well-known risk factors which connection has been proved by some fundamental researches the residents of Zaporizhzhia Region feature also some other risk factors of social and economic orientation, including poor living standards (OR 2,45 [95% CI (2,04-2,94)], earning less than UAH 1500 (OR 3,80 [95% CI 3,15-4,57]), unemployment (OR 1,9 [95% CI 1,38-2,64]), lack of health care facilities at the place of residence (OR 0,29 [95% CI 0,22-0,35]), low level of education (OR 2,39 [95% CI 1,97-2,91]) and profession with stress loads (OR 1,00 [95% CI 0,83-1,2]) (Table 10).

Table 10

**Associations between risk factors of social and economic orientation and development of arterial hypertension in the adult population, n (%)**

Risk factors	Persons with AH n=1000	Persons without AH n=1000	OR (Odds ratio) (95% CI) (Confidence interval)	p
Social status – employee	878 (87,8)	740 (74,0)	2,53 1,99-3,205	<0,001
Low level of education	423 (42,3)	234 (23,4)	2,39 (1,97-2,91)	<0,0001
Salary less than UAH 3500	664 (66,4)	342 (34,2)	3,80 (3,15-4,57)	<0,0001
Poor living standards	670 (67,0)	453 (45,3)	2,45 (2,04-2,94)	<0,0001
Stress related profession	320 (32,0)	320 (32)	1,00 (0,83-1,21)	1,00
Unemployment	122	68	1,9 (1,38-2,64)	<0,0001
Loneliness	264 (26,4)	265 (26,5)	0,99 (0,82-1,21)	0,960
Low average income	670 (67,0)	132 (13,20)	13,35 (10,65-16,73)	<0,0001
Lack of health care facilities at the place of residence	116 (11,60)	320 (32,0)	0,29 (0,22-0,35)	<0,0001

There are many sources in the scientific literature that reveal a link between the person's metabolic status and the development of his/her arterial hypertension and

related diseases. In particular, the recent meta-analyses have demonstrated the effect of elevated cholesterol and glucose [127-128] on the development of arterial hypertension in the adult population. Our studies have confirmed the existence of such reliable associations (Table 11).

*Table 11*

*Associations between risk factors characterizing human metabolic status and development of arterial hypertension in the adult population,*

*n (%)*

Risk factors	Persons with AH n=1000	Persons without AH n=1000	OR (Odds ratio) (95% CI) (Confidence interval)	p
Level of blood sugar above 6,0 mmol/l	158 (15,8)	66 (6,6)	2,65 (1,96-3,59)	<0,0001
Level of cholesterol above 4,5 mmol/l	363 (36,3)	152 (15,2)	3,18 (2,56-3,94)	<0,0001

Thus a simple regression logistic analysis has revealed that along with such risk factors as heredity, overweight, hypodynamia, excessive alcohol consumption the residents of Zaporizhzhia Region feature also some other risk factors of social and economic orientation, including poor living standards [OR (95% CI) (2,45 (2,04-2,94) <0,0001)], low average income [OR (95% CI) (13,35 (10,65-16,73) <0,0001)], unemployment [OR (95% CI) (1,9 (1,38-2,64) <0,0001)], lack of healthcare facilities at the place of residence [OR (95% CI) 0,29 (0,22-0,35) <0,0001)], low level of education [OR (95% CI) 2,39 (1,97-2,91) <0,0001)].

Out studies confirmed the existence of such reliable associations the risk factors characterizing human metabolic status and the development of arterial hypertension in the adult population: blood sugar level above 6,0 mmol/l [OR (95% CI) 2,65(1,96-3,59) <0,0001)]. Cholesterol level above 4,5 mmol/l [OR (95% CI) 3,18 (2,56-3,94) <0,0001)].

### **Conclusions.**

1. It was established that along with the risk factors such as heredity, overweight, hypodynamia, excessive alcohol consumption the residents of Zaporizhzhia Region feature other risk factors of social and economic orientation, including poor living standards [OR (95% CI) ( 2,45 (2,04-2,94) <0,0001)], low average income [OR (95% CI) (13,35 (10,65-16,73) <0,0001)], unemployment [OR (95% CI) (1,9 (1,38-2,64) <0,0001)], lack of healthcare facilities at the place of residence [OR (95% CI) 0,29 (0,22-0,35) <0,0001)], low level of education [OR (95% CI)2,39 (1,97-2,91) <0,0001)].

2. There was confirmed the availability of such reliable associations between the risk factors characterizing a human metabolic status and the development of arterial hypertension in the adult population: blood sugar level above 6,0 mol/l [OR (95% CI) 2,65(1,96-3,59) <0,0001)]. Cholesterol level above 4,5 mmol/l [OR (95% CI) 3,18 (2,56-3,94) <0,0001)].

### **2.4 Transcarpathia as a special geographical zone for creating an efficient health care system**

In the last 10 years, Ukraine has been actively reforming its health care system [129]. Among the reform priority areas are the development of primary health care on the basis of general medical practice and family medicine, restructuring of secondary and tertiary medical care and changing the funding mechanisms for health facilities. [130,131].

At this stage of the reform, the government introduces a state-guaranteed free health care package [132]; thus, the government becomes the customer of medical

services and pays for them through the National Health Service of Ukraine. To this end, the National Health Service and healthcare institutions conclude relevant contracts. This mechanism is defined at the legislative level [133].

In order to conclude contracts with the National Health Service, health care institutions must be autonomous, that is, change their status from budgetary institutions to non-commercial, non-profit enterprises connected to the electronic health care system. Besides, the resource base of health care (personnel, material and technical base) must meet the requirements approved at the sector level. Specifications and terms of purchase of medical services have been approved for each package of medical services. Also, uniform terms for the purchase of health care services have been approved for all health care facilities; however, these terms do not take into account geographical peculiarities of the territories and population density [134].

The country's healthcare system is being phased out. The first phase of the reform took place in 2018-2019. During this phase the population registered with family doctors/GPs and the latter concluded contracts with the National Health Service of Ukraine. In order to deliver primary health care to the population of the Transcarpathian region, there are 307 family outpatient clinics; 760.5 positions of general practitioners/family doctors have been introduced. These family outpatient clinics include 108 that were opened in the foothill zone to deliver primary health care to the rural population, with a rate of 2.90 clinics per 10,000 population and 49 in the mountain zone, with a rate of 3.73 clinics per 10 thousand population. In addition, there are 98 first-aid and obstetric points in 219 villages of the foothill geographical zone, of which only 70 (71.43%) have landline telephone connection. 75 first-aid and obstetric points operate in 130 villages of the mountainous geographical zone, of which 67 (89.33%) have landline telephone connection. It should be noted that all primary health care facilities of the region have concluded contracts with the National Health Service and are financed from the state budget [135].

In April 2020, the second stage of health care reform came into force, which concerns specialized and highly specialized medical care. As of April 1, 2020, health care institutions of all administrative territories, except for Mizhhiria district (mountainous geographical zone), have concluded contracts with the National Health Service of Ukraine in order to provide the population with free medical care and receive public funding. [134]. The following packages of medical services are fully accessible to the population: outpatient secondary and tertiary care, inpatient care for adults and children without surgery, and surgery for adults and children in hospitals.

In the mountainous geographical zone, only Velykyi Bereznyi and Rakhiv district hospitals have concluded contracts for the delivery of medical services during childbirth.

According to contracts with the National Health Service, only two health care facilities in the region deliver medical care of acute myocardial infarction: Khust Central District Hospital named after Ostap Vitsynsky (foothill geographical zone) and Transcarpathian Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiac Surgery. Only 4 secondary health care facilities and the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology deliver medical care of acute stroke. This situation makes medical care of acute myocardial infarction and acute stroke physically inaccessible for most population, leading to increased mortality rate for these diseases.

Given the situation in the region during health care reform and the implementation of the Medical Guarantees Program, we analyzed the geographical features of the Transcarpathian region and the type of settlements as a condition for creating an efficient regional health care system to ensure accessibility and quality of health care. The Transcarpathian region covers an area of 12.8 thousand km<sup>2</sup> and is a border region of the country. It has lowland, foothill and mountain geographical zones, the mountains occupying almost 80% of its territory. [137].

The region is home to a permanent population of 1253969 people. The characteristics of the permanent population by administrative territories in terms of geographical zones are presented in table 12.

Table 12

*Characteristics of the population of the Transcarpathian region in terms of geographical zones, persons (as of December 31, 2018)*

Administrative territories, geographical zones	Number of population	Rral population	Gender distribution		Population density, persons per 1 km <sup>2</sup>
			Males	Females	
<i>Foothill zone</i>					
Irshava District	100627	94345	48751	51876	106,4
Perechyn District	32127	25499	15478	16649	50,5
Svaliava District	53820	36767	25791	28029	80,9
Tiachiv District	174970	130232	86278	88692	96,5
Khust District	95970	87681	47013	48957	103,2
Khust (City Council)	31252	3294	14632	16620	446,4
<b>Foothill zone total</b>	488766	377818	237943	250823	147,3
<i>Mountain zone</i>					
Velykyi Bereznyi District	26466	19010	12787	13679	32,4
Volovets District	24091	17854	11628	12462	44,0
Mizhhiria District	47407	38058	23473	23934	40,8
Rakhiv District	92998	56209	45239	47759	49,0
<b>Mountain zone total</b>	190962	131231	93127	97835	41,5
<i>Lowland zone</i>					
Berehove District	50654	47669	24175	26479	81,,8
Vynohradiv District	121145	82830	58336	62809	173,7
Mukachevo District	99978	88835	47599	52379	100,2
Uzhhorod District	71654	67388	34220	37434	82,9
Berehove (City Council)	23390	306	10911	12479	649,6
Mukachevo City	85227	-	39675	45552	3145,8
Chop City	8856	-	4196	4660	1435,0
Uzhhorod City	113337	-	52871	60466	3636,0
<b>Lowland zone total</b>	574241	287028	271974	302267	1163,1
<b>Region total</b>	1253969	792977	603053	650916	98,5

15.2% of the region's total population lives in the mountain zone, 38.9% in the foothills, 45.9% in the lowlands. The share of the rural population is 63.2%. The share of the male population is 48.1%, and of the female population 51.9%. The population density differs significantly by geographical zones. Thus, the number of people per 1 km<sup>2</sup> is as follows: 41.5 in mountain zone, 147.3 in foothill zone, and 1163.1 in lowland zone.

The region's unemployment rate is 10.0% of the economically active population, including 11.8% women and 8.6% men. The unemployment rate in urban settlements is 11.3% and in rural areas 9.2%. To create an efficient health care system, it is important to analyze the number of settlements and their accessibility. Table 13 presents data on the number of administrative-territorial units of the Transcarpathian region in terms of geographical zones [138].

*Table 13*

*Number of administrative-territorial units of Zakarpattia region in terms of geographical zones (as of December 31, 2018)*

Administrative territories, geographical zones	Districts	Cities		Urban -type settlements	Rural settlements	United territorial communities
		Total	Of regional significance			
<i>Foothill zone</i>						
Irshava District	1	1	-	-	46	1
Perechyn District	1	1	-	-	24	1
Svaliava District	1	1	-	-	28	1
Tiachiv District	1	1	-	5	55	2
Khust District	1	-	-	1	56	-
Khust (City Council)	-	1	1	-	3	-
<b>Foothill zone total</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>212</b>	<b>5</b>



<i>Mountain zone</i>						
Velykyi Bereznyi District	1	-	-	1	31	-
Volovets District	1	-	-	2	24	-
Mizhhiria District	1	-	-	1	43	-
Rakhiv District	1	1	-	3	28	-
<b>Mountain zone total</b>	4	1	-	7	126	-
<i>Lowland zone</i>						
Berehove District	1	-	-	1	42	-
Vynohradiv District	1	1	-	2	47	-
Mukachevo District	1	-	-	2	86	-
Uzhhorod District	1	-	-	1	56	1
Berehove (City Council)	-	1	1	-	1	-
Mukachevo City	-	1	1	-	-	-
Chop City	-	1	1	-	-	-
Uzhhorod City	-	1	1	-	-	-
<b>Lowland zone total</b>	4	5	4	6	358	1
<b>Region total</b>	13	11	5	19	578	6

Of the total number of settlements, cities make up 1.8% and rural settlements 98.2%. In the mountain geographical zone there are 22.3% of settlements, among them only one city, in the foothill zone there are 36.9% of settlements, and in the lowland zone there are 40.8%.

Given that in Ukraine as a whole rural population has insufficient access to health care and that it dominates in the Transcarpathian region, we analyzed the rural area in terms of foothill and mountainous geographical zones. The fact that the lowland geographical zone does not differ from other territories of Ukraine was taken into account. Table 14 shows the characteristics of rural settlements of the Transcarpathian region in terms of administrative territories and geographical zones by population.

Table 14

*Characteristics of rural settlements of the Transcarpathian region in terms of administrative territories and geographical zones by population (as of December 31, 2018)*

Administrative territories, geographical zones	Total villages	Villages by number of inhabitants, persons				
		Up to 100	100-299	300-499	500-999	1000 and more
<i>Foothill zone</i>						
Irshava District	46	–	3	4	11	28
Perechyn District	24	2	4	4	5	9
Svaliava District	28	1	2	4	8	13
Tiachiv District	55	–	2	5	7	41
Khust District	56	4	10	7	7	28
<b>Foothill zone total</b>	212	7	21	24	38	119
<i>Mountain zone</i>						
Velykyi Bereznyi District	31	1	10	6	8	6
Volovets District	24	–	4	8	7	5
Mizhhiria District	43	2	10	5	12	14
Rakhiv District	28	1	1	3	3	20
<b>Mountain zone total</b>	126	4	25	22	30	45

In certain geographical zones of the region there is a significant number of villages with few residents. Thus, in the foothill zone there are 7 (3.3%) villages with a population of up to 100 residents, 21 (9.9%) villages with a population of 100-299 residents, and 24 (11.3%) villages with a population of 300-499 residents. In the mountainous geographical zone there are 4 (3.2%) villages with a population of up to 100 residents, 25 (19.4%) villages with a population of 100-299 residents, and 22 (17.5%) villages with a population of 300-499 residents.

The next step of the research was to study the length and characteristics of rural roads in the Transcarpathian region in terms of administrative territories and geographical zones [139]. The data are presented in table 15.

*Table 15*

*Length and characteristics of rural roads of the Transcarpathian region in terms of administrative territories and geographical zones, 2018 (km)*

Administrative territories, geographical zones	Total length of roads	Characteristics of roads			
		With asphalt pavement	Passable in any season	Conditionally passable in the winter	Conditionally passable in spring and autumn period
<i>Foothill zone</i>					
Irshava District	649,1	80,9	410	239,1	239,1
Perechyn District	204,8	51,4	164	40,8	40,8
Svaliava District	226,2	67,8	178	48,2	48,2
Tiachiv District	947,6	40,6	685	262,6	262,6
Khust District	706,0	28,4	530	176,0	176,0
<i>Mountain zone</i>					
Velykyi Bereznyi District	160,5	11,0	100	60,5	60,5
Volovets District	111,4	25,0	70	41,4	41,4
Mizhhiria District	191,4	3,7	140	51,4	51,4
Rakhiv District	617,0	34,1	430	187,0	187,0

The total length of roads in the foothills of Transcarpathia is 2733.7 km, of which 269.1 km (9.8%) are asphalt paved roads, and 766.7 km (28.1%) are conditionally passable in winter, spring and autumn period.

The total length of roads in the mountainous geographical zone of the Transcarpathian region is 1080.3 km, of which 73.8 km (6.83%) are asphalt paved roads, and 340.3 km (31.50%) are conditionally passable in winter, spring and autumn period.

The characteristics of roads and distances from the district centers to the most remote villages by administrative territories and geographical zones were also studied. The findings are presented in table 16.

*Table 16*

*Characteristics of roads and distances from the district centers to the most remote villages by administrative territories and geographical zones of the Transcarpathian region, 2018*

Administrative territories, geographical zones	Total distance, km	Characteristics of roads, km	
		Passable in any season	Conditionally passable in winter, spring and autumn period
<i>Foothill zone</i>			
Irshava District	34	26	8
Perechyn District	34	34	-
Svaliava District	24,5	24,5	-
Tiachiv District	70	50	20
Khust District	44	37	7
<i>Mountain zone</i>			
Velykyi Bereznyi District	46	46	-
Volovets District	51	38	13
Mizhhiria District	29	20	9
Rakhiv District	43	30	13

In the foothills of the mountain geographical zone in terms of administrative territories, the distance from the district centers to the most remote villages ranges from 24.5 km in Svaliava district to 70 km in Tiachiv district. At the same time, in Tiachiv district, 20 km of roads are conditionally passable in spring, winter and autumn. This means that at this time of the year it is difficult for by emergency medical teams to get to these villages and ensure the hospitalization of patients.

In the mountainous geographical zone in terms of administrative territories, the distance from the district centers to the most remote villages ranges from 29 km in Mizhhiria district to 51 km in Volovets district. Of the total number of roads (134.0 km), 35 km (26.12%) are conditionally passable in spring, winter and autumn.

Thus, we can conclude that the Transcarpathian region of Ukraine is a special geographical area with a significant proportion of the population living in

insufficiently accessible places, especially in spring, winter and autumn. The restructuring of health care system and the change in the funding system for health care facilities currently under way are making health care unavailable to the majority of the population in life-threatening conditions such as acute stroke and myocardial infarction. This will increase the mortality of the population with acute conditions that require emergency intensive care, especially residents of the foothills and mountain geographical zones.

This situation requires:

1) from the owners of health care institutions to make management decisions to ensure human and logistical resources in accordance with sector standards in view to conclude contracts with the National Health Service of Ukraine to provide the necessary medical care;

2) from the National Health Service of Ukraine to consider the possibility of using special conditions, for a transitional period, when concluding contracts with health care facilities in the foothills and mountain geographical zones of Ukraine in order to provide the population with medical services under the program of medical guarantees.

## **2.5 Modern system of medical care for patients with cerebral stroke at the metropolitan level**

At this stage, Ukraine is carrying out a comprehensive reform of the health care system. An important step of the reform was the adoption of the Law of Ukraine "On state financial guarantees of medical care" on October 19, 2017 № 2168-VIII [140]. According to this Law, the state guarantees full payment in accordance with the tariff at the expense of the State Budget of Ukraine to provide citizens with the necessary medical services and medicines provided by the program of medical guarantees. In order to introduce a fundamentally new system of financing health care facilities in the country on the basis of the program of medical guarantees, the National Health Service of Ukraine was established [141]. The implementation of the law in the

country's health care system is carried out in stages. During the first stage of its implementation, the National Health Service contracted primary health care facilities [142].

The second stage of the reform began on April 1, 2020. The procedure was approved by the Cabinet of Ministers [143]. It provides for contracting by the National Health Service of Ukraine, under the program of state guarantees, institutions of specialized and highly specialized medical care. To this end, the National Health Service of Ukraine has developed appropriate medical care packages and specifications for them, including the medical care package "Treatment of Acute Stroke" [144].

The need to implement this package is due to the fact that cerebral strokes have a negative medical, demographic and socio-economic significance.

Thus, in the city of Kyiv, as a metropolis and the capital of the state, the incidence of cerebral stroke in the adult population in 2018 amounted to 143.9 per 100 thousand adult population and 54.3 per 100 thousand working age population. This indicator tends to increase. For the first time, 1,302 people with a stroke were disabled, 57.45% of them of working age. The mortality rate of the adult population due to cerebral strokes is 85.93, and the working age population is 19.36 per 100 thousand of the population [145].

These indicators determine the relevance of the organization of effective medical care for the population with cerebral strokes. Most health care facilities in the country of specialized and part of highly specialized medical care were not ready to meet the requirements of the National Health Service of Ukraine to provide patients with cerebral stroke with quality and effective medical care and, accordingly, to conclude agreements on financing this package of medical care within the framework of state guarantees.

This situation prompted us to study and analyze the recommendations of the World Health Organization [146,147] and the best world experience [148,149] on the organization of medical care for people with acute cerebrovascular disorders.

Based on the data obtained by us, conceptual approaches to the improved system of medical care for the adult population of the metropolis at this stage of health care reform are scientifically substantiated. They are aimed at eliminating existing problems.

Conceptual approaches to improving medical care for the population of the metropolis with acute cerebrovascular disorders are based on the principles of changing the legal framework and, above all, on the funding system, providing medically and economically sound specialized comprehensive medical care, changes in functional and organizational approaches to the formation of the network and structure of health care facilities, decentralization of management of health care facilities with their autonomy with increasing the level of responsibility for providing medical care in accordance with industry standards.

The main goal of our work is to provide the population of the metropolis with cerebral circulatory disorders with affordable, high-quality comprehensive medical care with efficient and rational use of available resources. Fig. 6.

Fundamentally new is the creation of independent specialized institutions that provide comprehensive care by the method of urban centers with differentiation of bed capacity depending on the needs of patients in the intensity of the treatment process and the development of emergency medical delivery routes for patients.

Providing effective, high-quality comprehensive medical care to the population of the metropolis suffering from cerebral strokes with efficient and rational use of available logistical, human and financial resources and the introduction of a set of effective primary and secondary prevention of their development is achieved by adopting a comprehensive city program of medical care for the population of the metropolis with acute cerebrovascular disorders.

Based on conceptual approaches to improving the organization of medical care for the population of the metropolis with cerebral strokes, we have developed a functional and organizational structure of a specialized center for medical care for cerebral stroke.

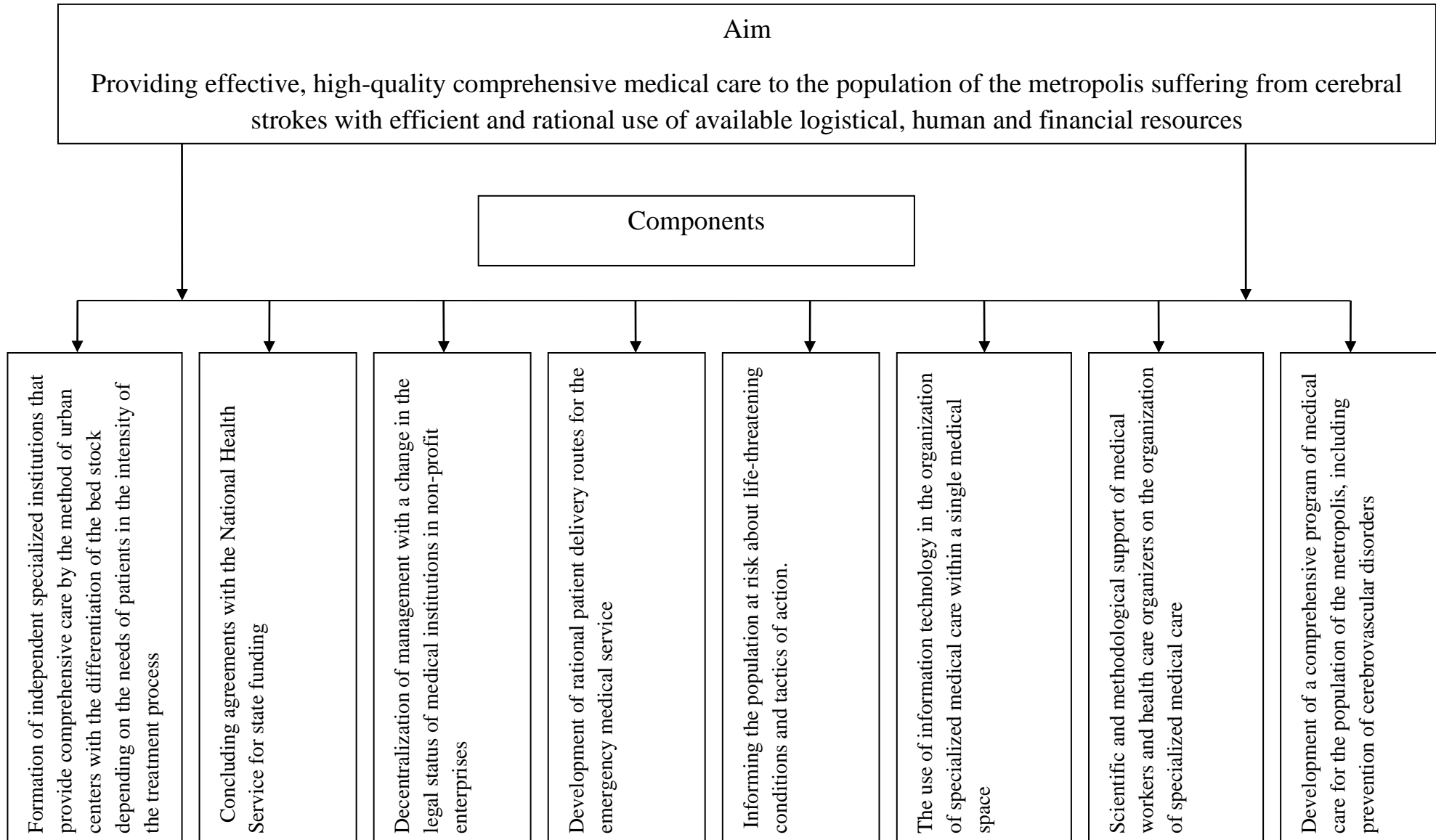


Fig. 6. Conceptual approaches to improving the organization of medical care for the population of the metropolis with cerebral strokes.



The main functional and organizational unit of specialized medical care in the metropolis for cerebral stroke is a specialized center. Fig. 7. The developed functional and organizational structure of the specialized center allows to concentrate resources, to provide their more rational use with increase of timeliness, quality and efficiency of medical care by maintenance of rational medical routes for patients in the center, creation of systems of continuous quality assurance of medical care, continuous improvement of the professional level of medical staff with the introduction of electronic document management in the center, concluding agreements with the National Health Service with wide informing the population about the principles of the center.

The structural basis of the center consists of the following main divisions:

1) Reception department with a room for visualization of the pathological process, which allows at the stage of admission to the center to conduct an examination, diagnose and refer the patient for further treatment according to the type of lesion. If necessary, at this stage the patient can be consulted by a specialist;

2) Neurosurgical department with an operating room and an intensive care unit, where patients are referred from the admission department who have been diagnosed with hemorrhagic cerebral stroke;

3) Department of therapeutic profile with intensive care units to which patients with ischemic stroke and transient ischemic disorders are referred;

4) Diagnostic service which includes clinical and biochemical departments of the laboratory and the department of functional (instrumental) diagnostics;

5) Department of inpatient and outpatient rehabilitation of persons who have suffered a cerebral stroke for the organization and implementation of persons who have suffered a cerebral stroke at all stages of treatment;

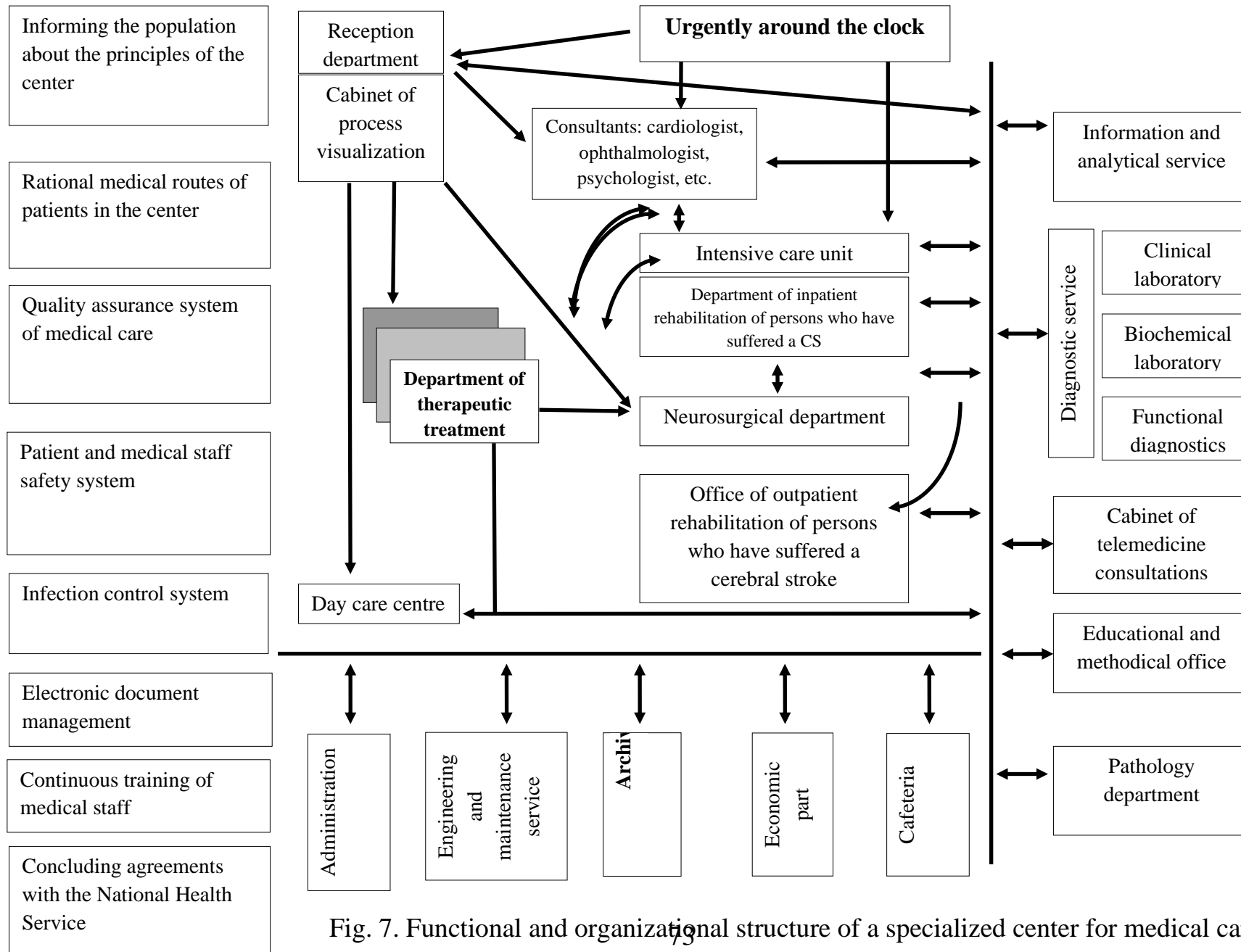


Fig. 7. Functional and organizational structure of a specialized center for medical care for cerebral strokes

6) Day care centre to provide medical care to patients who, due to their state of health, are not subject to hospitalization, but are subject to treatment under the supervision of specialist physicians.

7) Pathology department.

The center includes the following auxiliary units:

1) Information and analytical service to ensure accounting and analysis of the center as a whole, its structural units and individual employees and strategic forecasting of needs and mechanisms to improve the activities of the institution, conducting sociological research among patients and health workers;

2) Telemedicine consultation room for remote consultations for primary health care workers of the city, emergency medical service and other health care facilities of the city;

3) Educational and methodical office which is entrusted with the function of continuous training of medical staff of the center in accordance with its needs;

4) Administrative and economic part, including the service of engineering and technical maintenance of medical equipment and computer information system of the center and the archive of the institution.

An integral part of the proposed functional and organizational structure of the specialized center was the development of a single information system, in which the main terminal with an Internet connection is the information-analytical service. At the same time, information flows were determined and a functional scheme of their interaction in the process of quality management of medical care and efficient use of the center's resources was developed. The system of external and internal protection of confidential information is provided with special encryption.

The proposed information system allows in an automated mode to record and analyze the activities of departments and each health worker, the quality of medical care provided to each patient, the actual cost of each treated patient; costs for each unit; establish the level of unreasonable costs and their structure; compare the financial costs and medical and social results of treatment, and obtain reliable data for

management decisions to improve the activities of the center for the provision of medical care to the population in acute cerebrovascular disorders.

Thus, in contrast to the existing system of medical care for the population of the metropolis for cerebral stroke, the introduction of the proposed functional and organizational structure of the specialized center allows to ensure a systematic and comprehensive approach to medical care for cerebral stroke and eliminates the existing disparities in the metropolis in providing specialized medical care to the adult population. The economic efficiency of innovation is to concentrate resources and increase their use.

## SECTION 3

### PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY

#### 3.1 The components content of essential oil of *Cirsium arvense* (L.) Scop. herbs

The urgent problem of modern pharmacy is the phytochemical study of perspective species of medicinal plants, identification and determination of the content of biologically active substances, standardization of plant raw materials.

The influence of the chemical composition of plant materials on its pharmacological activity is intensively studied. Hundreds of groups of biologically active substances in a large number of plants were studied, which became the basis for the creation of many herbal remedies. In this time, about 500,000 plant species are known, many of which are used in official medicine.

*Asteraceae* is a very large and widespread family of flowering angiosperms. The family includes over 32,000 currently accepted species, in over 1,900 genera (list) in 13 subfamilies [153, 154, 155, 156].

Nearly all *Asteraceae* bear their flowers in dense heads (capitula or pseudanthia) surrounded by involucre bracts. The name *Asteraceae* comes from the type genus *Aster*, from the ancient Greek “ἀστήρ”, meaning star, and refers to the star-like form of the inflorescence.

Most members of *Asteraceae* family are annual or perennial herbs, but a significant number are also shrubs, vines, or trees. The family has a cosmopolitan distribution, with species ranging from subpolar to tropical regions, colonizing a wide variety of habitats.

The largest proportion of the species occur in the arid and semiarid regions of subtropical and lower temperate latitudes. The *Asteraceae* may represent as much as 10% of autochthonous flora in many regions of the world. Prospective plants for obtaining highly effective plant remedies are species of the genus *Cirsium* L. (*Asteraceae*), which has up to 481 species of perennial herbaceous flora. Distributed in Europe, North Africa, North and Central America. With about 60 species from

North America(although several species have been introduced outside their native ranges) [ 19, 23].

The Biology of Canadian Weeds: *Cirsium arvense* list four varieties:

- *Cirsium arvense* var. *vestitum* (Wimm. & Grab). Leaves gray-tomentose below; *Cirsium arvense* var. *integrifolium* (Wimm. & Grab). Leaves all entire or the upper leaves entire and the lower stem leaves shallowly and regularly pinnatifid or undulating; *Cirsium arvense* var. *arvense*. Leaves shallowly to deeply pinnatifid, often asymmetrical; *Cirsium arvense* var. *horridum* (Wimm. & Grab). Leaves thick, subcoriaceous, surface wavy, marginal spines long and stout [ 179 ].

According to recent in the Ukraine, *Cirsium* Mill. genus is represented by 30 species [ 154, 155, 156 ].

*Cirsium* is a genus of perennial and biennial flowering plants in the *Asteraceae*, one of several genera known commonly as thistles. These differ from other thistle genera (*Carduus*, *Silybum* and *Onopordum*) in having feathered hairs to their achenes. The other genera have a pappus of simple unbranched hairs. The flowering period includes period for April to August [ 168, 182, 175 ].

The most popular species of *Cirsium* Mill. genus are: *Cirsium vulgare* (Savi) Ten., *C. arvense* (L.) Scop., *C. acaule* (L.) Weber. ex F.H. Wing., *C. adjaricum* Sommier & Levier, *C. aduncum* Fisch. & C. A. Mey. ex DC., *C. ageratum* Ledeb., *C. alatum* (S. G. Gmel.) Bobrov, *C. alberti* Regel. & Schmalh., *C. albowianum* Sommier & Levier, *C. arachnoideum* (M. Bieb.) M. Bieb., *C. argillosum* Petrov ex Kharadze, *C. badakhschanicum* Kharadze, *C. balkharicum* Kharadze, *C. bornmuelleri* Sint. ex Bornm., *C. bracteosum* DC., *C. brevipapposum* Czerniak, *C. buschianum* Kharadze, *C. canum* (L.) All., *C. caput-medusae* Sommier. & Levier, *C. caucasicus* Petr., *C. cephalotes* Boiss., *C. charkeviczi* Barkalov, *C. chlorocomos* Sommier. & Levier, *C. ciliatum* (Murray) Moench., *C. coryletorum* Kom., *C. czerkessicum* Kharadze, *C. daghestanicum* Kharadze, *C. dealbatum* M. Bieb., *C. decussatum* Janka, *C. (M. Bieb.) Hand-Mazz.*, *C. echinus* (M. Bieb.) Hand-Mazz., *C. erisithales* (Jacq.) Scop., *C. erythrolepis* K. Koch, *C. esculentum* (Siev.) C. A. Mey., *C. euxinum* Kharadze, *C. fomini* Petr., *C. gagnidzei* Kharadze, *C. glabifolium* (C.

Winkl.) O. Ferdsch. & B. Ferdsch., *C. helenioides* (L.) Hill, *C. heterophyllum* (L.) Hill., *C. hypoleucum* DC., *C. imereticum* Boiss., *C. isophyllum* (Petr.) Grossh., *C. kamschaticum* Ledeb. ex DC., *C. komarovii* Schischk., *C. kosmelii* (Adams) Fisch. ex Hohen., *C. lamyroides* Tamamsch., *C. lanceolatum* (L.) Hill., *C. laniformum* (M. Bieb.) Fisch., *C. macrobotrys* (K. Koch.) Boiss., *C. macrocephalum* C. A. Mey., *C. oblongifolium* K. Koch., *C. obvialatum* (M. Bieb.) Fisch., *C. oleraceum* (L.) Scop., *C. osseticum* (Adams.) Petr., *C. palustre* (L.) Coss. ex Scop., *C. pannonicum* (L. f.) Link., *C. pectinellum* A. Gray., *C. pendium* Fisch. ex DC., *C. pseudolappaceum* Kharadze., *C. pubigerum* (Desf.) DC., *C. rhizocephalum* C. A. Mey., *C. rigidum* DC., *C. rivulare* (Jacq.) All., *C. roseolum* Gorl., *C. sairamense* (C. Winkl.) O. Fedtsch. & Fedtsch., *C. schantarense* Trautv. & C. A. Mey., *C. semenovii* Regel., *C. serratuloides* (L.) Hill, *C. serrulatum* (M. Bieb.) Fisch., *C. simplex* C. A. Mey., *C. sosnowskyi* Kharadze, *C. strigosum* (M. Bieb.) Fisch., *C. svaneticum* Sommier & Levier, *C. svchnosanthum* Petr., *C. turcestanicum* (Regel) Petr., *C. ukrainicum* Besser ex DC., *C. uliginosum* (M. Bieb.) Fisch., *C. vlassovianum* Fisch. ex DC., *C. waldsteinii* Rouy [ 153, 154, 156, 157, 167, 169, 180, 181, 172, 177 ].

*Cirsium arvense* (L.) Scop. (Image 1) is a species of flowering plant in the daisy Asteraceae family, native throughout Europe and northern Asia, and widely introduced elsewhere. The standard English name in its native area is creeping thistle. *Cirsium arvense* (L.) Scop. is an invasive, non-native plant in many terrestrial systems, often dominating plant communities, particularly in agricultural systems. Its invasion into forest systems is not well understood.

As a subclassification of the "Eudicot" monophyletic group, *Cirsium* is a "true dicotyledon". The number of Pollen grain furrows or pores helps classify the flowering plants, with eudicots having three colpi (tricolpate).

Creeping thistle is a herbaceous perennial plant growing up to 150 cm, forming extensive clonal colonies from thickened roots that send up numerous erect shoots during the growing season. It is a ruderal species.

Stems 30–150 cm, slender green and freely branched, smooth and glabrous (having no trichomes or glaucousness), mostly without spiny wings. Leaves alternate on the stem with their base sessile and clasping or shortly decurrent.

The leaves are very spiny, lobed, up to 15–20 cm long and 2–3 cm broad (smaller on the upper part of the flower stem).

The inflorescence is 10–22 mm diameter, pink-purple, with all the florets of similar form (no division into disc and ray florets). The flowers are usually dioecious, but not invariably so, with some plants bearing hermaphrodite flowers. The seeds are 4–5 mm long, with a feathery pappus which assists in wind dispersal. 1–5 flower heads per branch, with plants in very favourable conditions producing up to 100 heads per shoot. Each head contains an average of 100 florets. Average seed production per plant has been estimated to 1530. More seeds are produced when male and female plants are closer together as flowers are primarily insect-pollinated. Variation in leaf characters (texture, vestiture, segmentation, spininess) is the basis for determining creeping thistle varieties [ 153, 154, 156, 170, 171, 176 ].

According to Flora of Northwest Europe there are two varieties: *Cirsium arvense* var. *arvense* (Most of Europe. Leaves hairless or thinly hairy beneath), *Cirsium arvense* var. *incanum* (Fisch.) Ledeb. (Southern Europe. Leaves thickly hairy beneath) [ 168, 179 ].

The study of the chemical composition of plant essential oil and accumulation during the growing season allows us to expand the range of herbal raw material exhibiting antimicrobial, wound healing and immune-stimulating activities.

In this case, when using herbal remedies, pronounced therapeutic activity is manifested, which is especially important in the fight against infectious diseases. For obtaining high-quality medicinal plant material, it is important to study the chemical composition of essential oil, which is of great importance in the future for drying, storing, processing and using plants and herbal preparations.

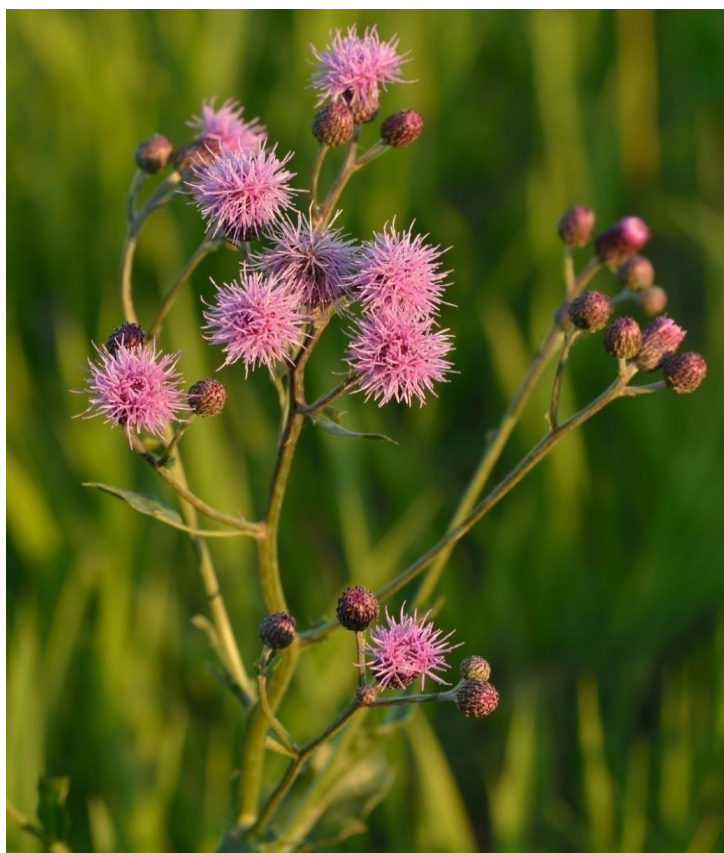
The extracts from the species of *Cirsium* Mill. genus exhibit many biological activities, such as antimicrobial, anticancer, antioxidant, hepatoprotective, antifungal, and antibacterial. These plants are famous for their use in traditional and conventional



medicine, cosmetology, and some species are used as additive to food because of the nutritional value [157, 158, 167, 169, 170, 171, 173, 176, 188 ].

The numerous publications are devoted to methods for determining the biologically active substances of the *Cirsium* L. genus herbs raw materials. The main compounds the species of *Cirsium* Mill. genus are flavonoids, hydroxycinnamic acids, phenolic acids, sterols, alkaloids, polyacetylenes, acetylenes, triterpenes, sesquiterpene lactones, lignans, hydrocarbons and minerals [ 157, 159, 167, 172, 173, 175 ].

Infusions and decoctions from the herb and root of the *Cirsium arvense* (L.) Scop. are used in medicine of many countries around the world as effective means of anti-inflammatory, antitumor and hepatoprotective actions. The biological activity of the plants are associated with the presence of flavonoids, hydroxycinnamic acids, fatty oils, polysaccharides, carotenoids. At the same time the chemical composition of biologically active essential oil has not been investigated.



The *Cirsium arvense* (L.) Scop. thistle

The most of the known essential oils are colored liquids depending on the content of the components: borax, yellow, blue, green, pink and other. They are easily soluble in ether, alcohols, organic solvents, almost insoluble in water.

It is known that the content of essential oils in the morphological organs of plants during vegetation, their component composition and physic-chemical properties are directly related to the place and conditions of growth of this species, the time of collection of herbal raw material, method of obtaining the substance during processing [ 159, 175 ].

Insignificant concentrations of biologically active substances from the essential oils are able to partially flow to infusions or decoctions of herbal raw materials in soluble state and exhibit pronounced pharmacological activity on the human organism.

The components of the essential oils are very easily oxidized by UV-rays, radiation, high temperature, oxidizing agents of a chemical nature and others.

At the same time observe the change in odor, texture, color of substances, their biological actions. In our time, studies of essential oils of the *Cirsium* L. genus species have not been conducted and their component state is almost unknown.

The purpose of this work is to determine by GLC-MS the qualitative composition and quantitative content of biologically active components of essential oil from herb of *Cirsium arvense* (L.) Scop. [ 150 ].

The subjects used for research were herbs of *Cirsium arvense* (L.) Scop. flora of Ukraine, namely: tips of shoots 10-15 cm long with adjoining inflorescences and leaves. The plant raw material was harvested during the phenological phase (June-August 2014-2019) during flowering in different regions of Ukraine in accordance with the general requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine(1.3) [ 151\_]. The drying is carried out to temperature not exceeding 40° C for 12 hours.

Harvesting of herbal raw material was performed according to generally accepted methods. The drying process was carried out for 12 hours in the dryer «Termolab SNOL 24/350» at a temperature of 350°C, a layer thickness of 1 sm. For the study of weight loss drying and photochemical analyzes, air-dried herbal raw

materials, suspended and weighing on For the study of weight loss during drying and phytochemical analyzes, air-dried vegetable raw materials, suspended on and weighing on device «AXIS» ANG 2000.0001 200 / 0.01.

The relatively low content of essential oil in the investigated herbal raw materials does not allow the substance to be obtained in required volumes. Therefore, for laboratory conditions, this technique was upgraded by us. An analysis was conducted by physical and physical-chemical methods.

Methods: 500,0 g (precipion sample) pre-ground to a diameter of particles ( $d=0,3$  mm), air-dry grass, made in 1 liter flask, was added 500,0 ml of purified water. Ultrasound was performed on a device «UZDN-A1200T» with a working frequency for 50 Hz and time 1 hour. Obtaining the essential oil was performed by Clevenger method on the device recommended by the State Pharmacopoeia of Ukraine when heated on a water heater «WB-4 Micromed» ( $t=100^{\circ}\text{C}$ ) for 4 hours. The quantitative content of essential oil was calculated in volume-weight (%) [ 152 ].

Analysis of the component composition of the essential oil was performed by the GLC-MS method on Agilent Technology 6890/5973 N chromatograph on microcapillary columns in the programmed mode. The method is effective for the analysis of complex multicomponent mixtures of volatile substances containing up to several tens of different compounds. It is characterized by a relatively short duration of up to 35 minutes, a high sensitivity of determination (up to  $10^{-13}$  g), a small amount of sample used (up to 0,1  $\mu\text{l}$ ) and a small relative error of studies [ 150 ].

Used HP 19091 S-433 (HP-5 MS) microcapillary chromatographic column, 30 m long, 0,32 mm in diameter. Injector: 7683 autoinjector, split (20:1). Detector temperature  $250^{\circ}\text{C}$ . The temperature of the column thermostat is programmed from 50 to  $320^{\circ}\text{C}$  ( $40^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ).

The sample was introduced into the chromatographic column in split less mode at a rate of 1,2 ml/min for 0,2 min. Continues flow of carrier gas (helium) 1,2 ml/min. The NIST05 and WILEY 2007 mass spectra libraries were used to identify the investigated essential oils, containing over 470000 components and programs for their identification. The interval standard method was used to calculate the

quantitative content of the compounds. The concentrations of the components of essential oils were calculated by the sum of all areas of the respective chromatograms.

The results of the experiments were processed by the method of mathematical statistics under the license program “Statistica 6.0 for Windows” (Stat. Soft. Inc., №AXXR712D833214FANS). The reliability of the obtained differences in the values of the State Pharmacopoeia of Ukraine was evaluated by Student’s t-criteria ( $p > 95\%$ ).

The results of determining the composition of the essential oil in the herb *Cirsium arvense* (L.) Scop. from different growth sites are shown in Fig. 8 and in Tabl. 17.

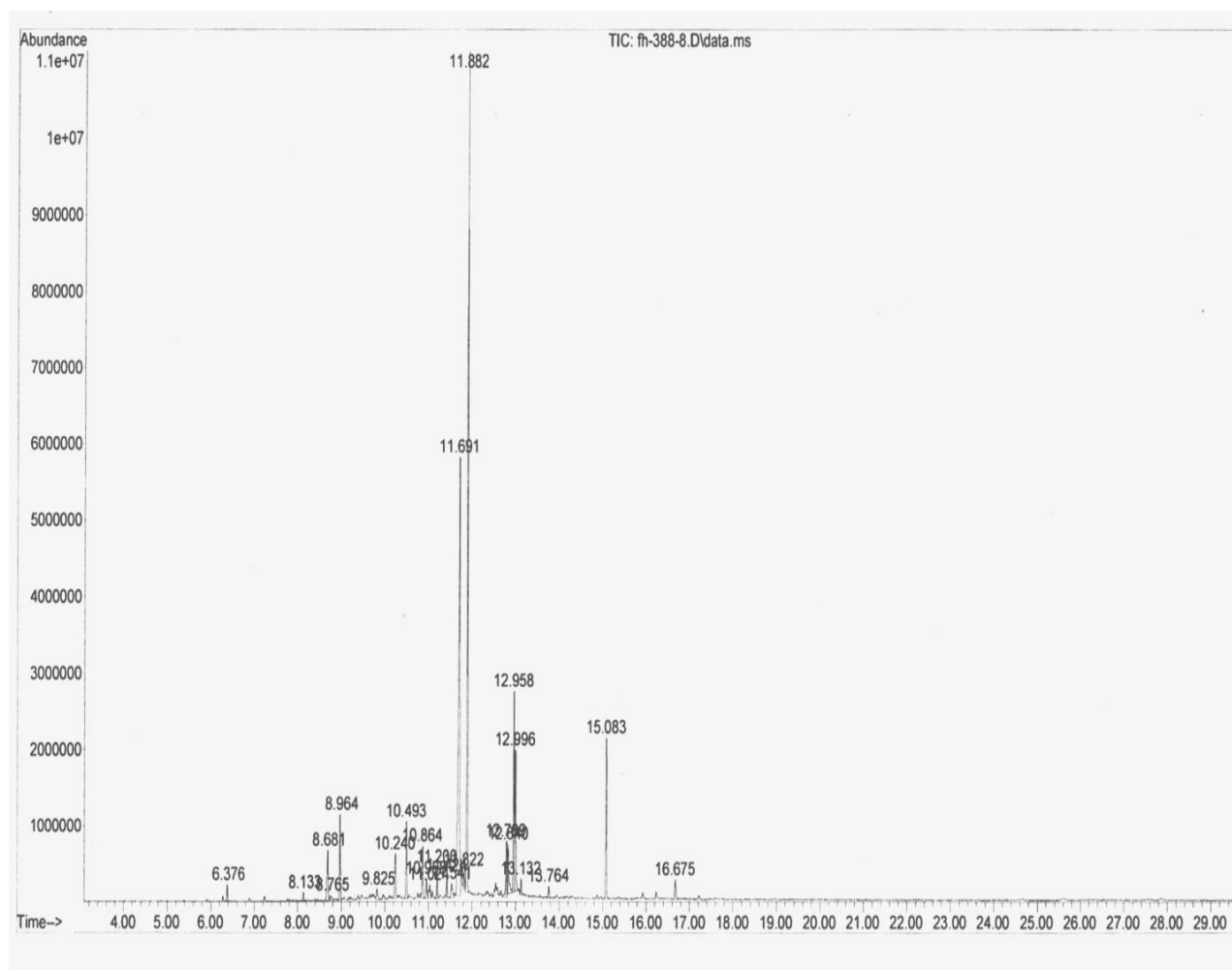


Fig. 6. GLC-MS of essential oil from *Cirsium arvense* (L.) Scop.

Table 17.

Composition and quantitative content of essential oil components from the herb of *Cirsium arvense* (L.) Scop., ( $\bar{x} + \Delta \bar{x}$ )%,  $\mu=6$ , Zaporizhia region, Tokmok sity,(June-August) 2019 p.

№	Exit time (min.)	The name of compound	Quantitative content (%)
1	2	3	4
1.	5.00	2-Methyl-5-(1-methylethyl) - 3,4-diethyl-phenol	2,19±0,20
2.	6.57	Undecanoic acid 2, 8 dimethyl ester	0,98±0,09
3.	6.87	Dodecanoic acid ethyl ester	0,81±0,08
4.	7.09	Docahexadienoic acid methyl ester	1,05±0,11
5.	7.42	2-Hydroxy-2-methoxy-cinnamalaldehyde	2,01±0,19
6.	7.50	Tetradecanoic acid ethyl ester	8,84±0,89
7.	7.72	2-Pentadecanon-6,10,14-trimethyl octadecanal	1,53±0,16
8.	7.86	Pentadecanoic acid methyl ester	0,70±0,07
9.	7.92	Undecanoic acid2,8-dimethyl ester	2,32±0,24
10.	8.07	Pentadecanoic acid ethyl ester	0,79±008
11.	8.21	Hexadecanoic acid methyl ester	0,63±0,07

Continuation of table 17.

1	2	3	4
12.	8.24	Palmitoleic acid methyl ester	1,39±0,14
13.	8.33	Dodecanoic acid 2,8-dimethyl ester	51,03±5,10
14.	8.99	Linoleic acid ethyl ester	9,33±0,95
15.	9.08	Octadecanoic acid ethyl ester	2,09±0,19
16.	9.44	Tricosan	1,18±0,12
17.	9.77	3- Methyl octadecane	0,67±0,07
18.	10.10	11-Decyloctadecane	0,86±0,09
19.	10.29	Eikosan	8,75±0,88
20.	10.80	Heptacosan	0,98±0,09
21.	11.33	Nonakozan	0,66±0,07
22.	12.15	Nonadecan	0,85±0,09

For the first time in the composition of essential oil from the herb of *Cirsium arvense* (L.) Scop. the presence and quantitative content of 22 compounds, which are characterized by pronounced ant-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activity, were determined. Organic fatty and their esters, terpene compounds,

saturated carbohydrates of their acids and oxidized derivatives were present to the greatest extent. The predominant components were: dodecanoic acid 2,8-dimethyl ester ( $51,03 \pm 5,10\%$ ), linoleic acid ethyl ester ( $9,33 \pm 0,95\%$ ), tetradecanoic acid ethyl ester ( $8,84 \pm 0,89\%$ ), eicosan ( $8,75 \pm 0,88\%$ ), undecanoic acid 2,8-dimethyl ester ( $2,32 \pm 0,24\%$ ); 2-methyl-5-(1-methylethyl)-3,4-diethylphenol ( $2,19 \pm 0,20\%$ ), octadecanoic acid ethyl ester ( $2,09 \pm 0,19\%$ ), 2-pentadecanon-6,10,14-trimethyl octadecanal ( $1,53 \pm 0,16\%$ ), palmitoleic acid methyl ester ( $1,39 \pm 0,14\%$ ), tricosan ( $1,18 \pm 0,12\%$ ). In the modern scientific literature does not describe 3 compounds: 2-methyl-5-(1-methylethyl)-3,4-diethylphenol, 2-hydroxy-2-methoxy-cinnam aldehyde, 2-pentadecanon-6,10,14-trimethyl octadecanal. Most of the identified compounds from the student essential oil are quite well known and distributed in species of *Asteraceae* family. They are well soluble in fats, biological fluids of the human body, participate in biochemical metabolic processes. Show pronounced anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activity [ 170, 171, 172, 175, 176 ].

The herb of *Cirsium arvense* (L.) Scop. promising for obtaining highly effective fitotherapeutical preparations.

## **SECTION 4**

### **PEDIATRICS**

#### **4.1 Retrospective analysis of child hospital mortality**

Most countries around the world face the problem of reducing preventable mortality. First of all, it all concerns mortality of newborns, child mortality and mortality of children under 5 years old. The United Nations Sustainable Development Goals (SDGs) are aimed at solving these problems, where SDG 3, Global Strategy for Women's and Children's Health and a number of other international documents are aimed to put an end to preventable mortality of newborns, mortality of children under 5 years old and child mortality by 2030 [180,181,183]. There is a need for a more thorough study and understanding of the nature and causes of mortality to address the burden of child mortality, to plan health systems and to allocate resources, and also to improve the quality of medical services. Systematic analysis of mortality trends and factors leading to death helps to identify systemic errors and provides data for decision-making to address deficiencies in the health care system at all levels [180,182,183,184].

The study analyzed the hospital mortality of children in Ukraine, as one of the indicators of the effectiveness of inpatient care. The study took the absolute number of deaths of children that occurred in inpatient departments during 2013-2017 and 2014-2018 and calculated the hospital mortality rates of children (the ratio of the number of dead children to the number of treated children of the appropriate age, multiplied by 100%), the share of the leading causes of death of children in the structure of hospital mortality (%), indicators of total mortality of newborns in hospitals (‰, per 1000 live births).

According to the results of the analysis, in 2018 in Ukraine 2780 children aged 0-17 died in hospitals, which is 23.4% less than in 2014 (3590 in 2014). Among all deaths of children, the largest share of deaths in hospitals is observed among children under 1 year of age (2018 - 72.84% (2025 children), 77.63% in 2014 (2787 children),



a decrease of 27.34%). In general, during 2014-2018 there was a decrease in hospital mortality of children aged 0-17 years from 0.22% in 2014 to 0.19% in 2017, which was due to a decrease in these indicators in most regions of Ukraine. The infant mortality rate also tended to decrease from 0.97% in 2014 to 0.94% in 2018.

In 2018, as in previous years of the study, the leading causes of hospital mortality among children aged 0–17 years were some conditions that occur in the perinatal period (44.14% in 2018, 2014 - 48.8%), congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (24.42% and 22.92, respectively) ), neoplasms (7.12% and 6.43%, respectively), injuries, poisoning and some other consequences of external factors (5.29% and 5.24%), some infectious and parasitic diseases (4.78% and 4,15), diseases of the respiratory system (3.38% and 2.45).

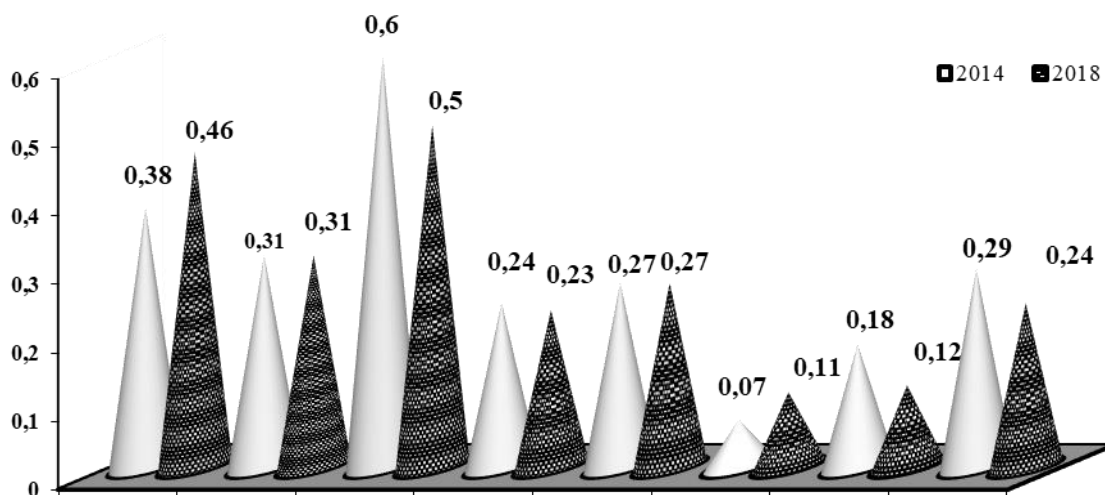
Due to the fact that the hospital mortality of children is determined mainly by the death of children under 1 year of age, the first places in the structure of mortality of children of this age in 2018 were occupied by certain conditions of the perinatal period (60.59%), congenital anomalies development (26.91%) and respiratory diseases (3.38%), the fourth place was occupied by diseases of the nervous system (2.91%), the fifth place - some infectious and parasitic diseases (2.37%).

Also an important indicator of hospital mortality is postoperative mortality among children aged 0-17 years, which on average in Ukraine in 2018 was 0.12% (2014 - 0.13%), where the highest rates of postoperative mortality are observed in operations on the respiratory system (2.1%), nervous system (1.88%), heart (1.6%) and laparotomy diagnostic interventions (6.67%).

The study analyzed the overall mortality of newborns in hospitals for the period 2014-2018, the level of which increased from congenital anomalies, deformations and chromosomal abnormalities by 21.05%, from bacterial sepsis of newborns by 57.1%. Mortality rates from intragastric and subarachnoid hemorrhage (0.27 per 1,000 live births) and intrauterine hypoxia and asphyxia (0.31 ‰) remained unchanged. Tendencies to reduce mortality by 16.7% are observed from disorders of the respiratory system occurring in the perinatal period, by 4.2% from infections specific to the perinatal period, by 44.4% from congenital pneumonias, by 17.2%

from respiratory disorders syndrome, presented (fig. 9).

In 2018, the leading ranking positions in the structure of mortality of newborns were occupied by intracranial birth injury (33.3%), pulmonary hemorrhage (24.32%) and congenital anomalies, deformations and chromosomal abnormalities (17.7%), and in premature newborns - intracranial birth injury (33.33%), pulmonary hemorrhage (29.17%) and intragastric and subarachnoid hemorrhage (21.3%).



I – congenital anomalies, deformations and chromosomal abnormalities  
 II - intrauterine hypoxia and asphyxia  
 III - disorders of the respiratory system that occur in the perinatal period  
 IV - infections specific to the perinatal period

V - intragastric and subarachnoid hemorrhage  
 VI - bacterial sepsis  
 VII - congenital pneumonia  
 VIII - respiratory disorders syndrome

Figure 9. Newborns mortality rate in hospitals in 2014 and 2018 (per 1,000 live births, ‰).

According to the analysis of mortality of premature and full-term newborns by leading causes of death, among premature newborns there was an increase in mortality by 58.2% in 2018 compared to 2014 from neonatal sepsis, 35.4% from congenital anomalies, deformities and chromosomal abnormalities, by 13.2% of

intrauterine hypoxia and asphyxia in childbirth. At the same time, among full-term newborns during the same period, the mortality rate doubled only due to the syndrome of respiratory disorders. Tendencies to reduce mortality among premature newborns are observed for 5 leading causes of death: from respiratory disorders occurring in the perinatal period (by 26.6%), from infections specific to the perinatal period (by 4.7%), from congenital pneumonia (by 34.1%), from the syndrome of respiratory disorders (by 31.3%), from intraventricular and subarachnoid hemorrhages (by 10.3%). Declining trends in mortality among full-term newborns were also observed for 5 causes of death: from congenital anomalies, deformations and chromosomal abnormalities (by 4.3%), from intrauterine hypoxia and asphyxia in childbirth (by 22.2%), from disorders of the respiratory system, which arise in the perinatal period (by 12.5%), from infections that are specific to the perinatal period (by 42.9%), congenital pneumonia (by 40.0%). The mortality rate of full-term newborns from intragastric and subarachnoid hemorrhage (0.01 ‰) and neonatal sepsis (0.02 ‰) remains unchanged (table 18).

*Table 18.*

*Dynamics of the leading causes of death of newborns in hospitals of Ukraine (2014, 2018, per 1000 live births, ‰).*

Cause of death	2014			2018		
	Total	Full-term	Premature	Total	Full-term	Premature
Congenital anomalies, deformations and chromosomal abnormalities	0.38	0.23	3.5	0.46	0.22	4.74
Intrauterine hypoxia and asphyxia in childbirth	0.31	0.18	3.02	0.31	0.14	3.42
Disorders of the respiratory system that occur in the perinatal period	0.6	0.16	9.65	0.5	0.14	7.08
Infections that are specific to the perinatal period	0.24	0.07	3.84	0.23	0.04	3.66
Congenital pneumonia	0,18	0.1	1.73	0.12	0.06	1.14
Respiratory disorders syndrome	0,29	0.01	6.2	2.4	0,02	4.26
Sepsis of newborns	0.07	0.02	1.1	0.11	0.02	1.74
Intraventricular and subarachnoid hemorrhages	0,,27	0.01	5.62	0.27	0.01	5.04

As a result of the study, it was found that the distribution of the first ranking places in the mortality structures of premature and full-term newborns in hospitals of health care institutions of the Ministry of Health of Ukraine differ. The first ranking places in the structure of mortality of full-term newborns in 2018 are congenital anomalies, deformations and chromosomal disorders, intrauterine hypoxia and asphyxia in childbirth and respiratory distress syndrome, and in the structure of mortality of premature newborns - disorders of the respiratory system. and subarachnoid hemorrhage, and congenital anomalies, deformations, and chromosomal abnormalities.

During the study period, against the background of increasing the overall incidence rate of newborns and the incidence rate of newborns by individual diseases among newborns weighing 500 g or more, there is a positive trend to reduce mortality of newborns by 7.2% (1.52 ‰ in 2014 and 1.41 ‰ in 2018), by 27.4% in full-term newborns (0.62 ‰ and 0.45 ‰, respectively), by 5.99% (4.34 ‰ and 4.08 ‰, respectively) in premature newborns, which is most likely due to improved quality of care for newborns.

One of the most important integral indicators of perinatal health, reproductive potential of the country is the level of perinatal mortality, which tended to decrease from 9.4 per 1 thousand live and dead births in 2013 to 9.16 ‰ in 2017. In this case, it is on average 1.4-1.6 times higher than in the European Union.

An important indicator for assessing the level of perinatal mortality is the proportional indicator of perinatal mortality (proportional ratio of perinatal mortality by individual weight categories to the total level of perinatal mortality in all weight categories). According to the analysis, a high level of proportional perinatal mortality in Ukraine in the group of newborns weighing 1500 g or more (5.43 ‰), this indicator tended to increase among newborns weighing 500-999 g (from 2, 02 ‰ in 2013 to 2.28 ‰ in 2017) and with a body weight of 1000–1499.0 g (from 1.28 ‰ to 1.4 ‰, respectively). In the structure of perinatal mortality in Ukraine, the largest share belongs to stillbirths in obstetric hospitals (from 65.7% in 2013 to 63.4% in 2017) and postnatal mortality, which increased by 6.7% (from 34.3%) up to 36.6% respectively).

The leading causes of in-hospital child mortality were late parents seeking for medical care for various reasons, late start of medical monitoring of pregnant women during pregnancy, insufficient quality of medical care and partial unavailability of medical care, which requires improving the system of medical care for children and integration of prevention into medical services.

## SECTION 5

### VIRUSES

#### 5.1 Infection with hepatitis c virus: natural killer and t- cell responses

Hepatitis C virus (HCV) is a single stranded RNA virus formally identified as the main cause of non-A non-B hepatitis in 1989 [185]. Hepatitis C is a liver disease caused by the hepatitis C virus (HCV): the virus can cause both acute and chronic hepatitis, ranging in severity from a mild illness lasting a few weeks to a serious, lifelong illness. The viral hepatitis pandemic takes a heavy toll on lives, communities and health systems. It is responsible for an estimated 1.4 million deaths per year from acute infection and hepatitis-related liver cancer and cirrhosis – a toll comparable to that of HIV and tuberculosis [186]. It is a leading cause of liver-related mortality worldwide and was estimated to have caused 333 000 deaths in 1990, 499 000 in 2010, 704 000 in 2013[187]. In 2017, the decline was large enough to bring the observed hepatitis C-related death rate below the 2020 goal of 4.17 deaths per 100,000 U.S. population [188]. Globally, an estimated 71 million people have chronic hepatitis C virus infection. Antiviral medicines can cure more than 95% of persons with hepatitis C infection, thereby reducing the risk of death from cirrhosis and liver cancer, but access to diagnosis and treatment is low [189].

Symptoms of acute infection are generally mild and the majority of cases of acute infection are asymptomatic and remain undiagnosed. Spontaneous clearance of acute HCV infection occurs within 6 months of infection in 15- 45% of infected individuals in the absence of treatment [190].

The hepatitis C virus immune response is polyclonal and multispecific. A viral infection induces the formation of neutralizing antibodies against hepatitis C virus, but the humoral immune response is not critical in eliminating the virus. Currently, the greatest attention of researchers is paid to the function of cells of natural killers (NK) [191].

Specialized lymphocytes include NK cells, NKT cells and  $\gamma\delta$ T - lymphocytes, which, by a variety of properties, are more likely to be cells of hereditary immunity. They produce anti-inflammatory cytokines and exert a cytotoxic effect immediately upon the recognition of foreign cells. Cytotoxic cells belong to the population of lymphocytes, however, these cells have no clonal specificity, in the formation of their response to antigens proliferation and differentiation is not a necessary step. These cells do not form memory cells, that is, they do not have the basic properties that are characteristic of cells of adaptive immunity. However, cytotoxic lymphocytes have a number of characteristics inherent in T-lymphocytes: they may have CD antigens in common with T lymphocytes; similar structure of receptors that recognize antigens [192].

NK- cells are large granular lymphocytes that belong to the system of hereditary immunity, formed in the bone marrow from a stem lymphocyte cell under the influence of IL-15. On the surface of NK cells, CD56 differentiation antigen is expressed. Subpopulation of NK cells with CD56 + 16 + phenotype expressing surface Fc receptor for IgG. These cells are involved in the formation of antibody-dependent cellular cytotoxicity. NK cells express the CD2 antigen characteristic of less mature T-lymphocytes, however, they do not have the CD3 receptor characteristic of mature T lymphocytes. NK cells lack immunoglobulin receptors and do not express CD markers characteristic of B lymphocytes [193].

Thus, NK cells have the phenotype: CD56 + 16 + 2 + 3-. There are two subpopulations of NK cells: high CD56 expression and low CD56 expression. The first subpopulation is more specialized in the implementation of cytotoxic function, and the second is the production of cytokines. NK cells exert a non-specific cytotoxic effect on tumor cells and on cells infected with many viruses and some intracellular pathogens [192-193].

NK cells, together with CD8+ lymphocytes, are involved in antitumor and antiviral immunity. NK cells are the first line of defense in antiviral immunity. After attaching NK cells to the target cell, perforin and granzymes that cause apoptosis are released at the site of intercellular contact. In addition, NK cells suppress the

multiplication of the virus by  $\gamma$ -interferon, contribute to the induction of the adaptive immune response, as this cytokine stimulates differentiation of T-helper cells, which are key cells, in the formation of a pool of effector CD8 + cytotoxic lymphocytes [193].

In addition to activation receptors, NK cells express a variety of inhibitory receptors that modulate their activation threshold, thus protecting against excessive as well as inadequate activation in the absence of tissue damage or pathogen invasion. In addition, NK- produce cytokines, such as interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), which can limit virus replication [194]. NKs can act indirectly, affecting the activation of other groups of immune cells [195], including dendritic cells [196] and T cells [197]. Thus, the evaluation of NK immune-regulatory function gives an idea of their crucial role in the interaction between innate and acquired immunity, as well as a leading value in chronic viral infections.

An important role of the NK-cell in protecting the body at all stages of the pathogenesis of viral hepatitis C has been proven, and it has been suggested that NK can prevent HCV infection [198]. Genetic studies link KIR and polymorphisms of MHC class I molecules with resistance to HCV virus [198]. These data suggest that increased NK activity may prevent HCV infection when exposed to small doses of the virus. However, since KIR can also be represented on T cell subsets, further studies are required to determine the function of NK cells [199].

The findings of recent studies on NK cells in hepatitis C suggest that NK cell responses are indeed important in each phase of HCV infection. In the early phase, NK cells are involved in protective immunity to HCV. The immune evasion strategies used by HCV may target NK cells and might contribute to the progression to chronic hepatitis C. NK cells may control HCV replication and modulate hepatic fibrosis in the chronic phase. Further investigations are, however, needed, because a considerable number of studies observed functional impairment of NK cells in chronic HCV infection. Interestingly, the enhanced NK cell responses during interferon- $\alpha$ -based therapy of chronic hepatitis C indicate successful treatment. In spite of the advances in research on NK cells in hepatitis C, establishment of more



physiological HCV infection model systems is needed to settle unsolved controversies over the role and functional status of NK cells in HCV infection [200].

NK- cell functional diversification in chronic hepatitis C virus infection. High-dimensional flow cytometer assays combined with stochastic neighbor embedding analysis reveal that chronic HCV infection induces functional imprinting on human NK cells that is largely irreversible and persists long after successful interventional clearance of the virus. Furthermore, HCV infection increases inter-individual, but decreases intra-individual, NK cell diversity. Taken together, our results provide insights into how the history of infections affects human NK cell diversity [201].

In addition to NK cells, regulatory CD4<sup>+</sup> lymphocytes and CD8<sup>+</sup> T cells — play an important role in the pathogenesis of hepatitis C infection.

CD4<sup>+</sup> T cells play a key role in the induction and maintenance of virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells, which ensure the elimination of the virus through cytolytic and non-cytolytic mechanisms. Moreover, the transition of the disease to the chronic stage is associated with impaired adaptive T-cell response [202].

At the same time, there is research evidence on the key role of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> virus - specific T cells in determining the outcome of HCV infection. Spontaneous recovery from acute HCV infection is associated with pronounced and stable responses of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells recognizing multiple viral epitopes, while the transition of the disease to the chronic course of the process is associated with a weak transient response of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells, characterized by a narrow antigenic specificity [203].

According to modern concepts, virus-specific CD4<sup>+</sup> T cells do not have a direct antiviral effect, but contribute to the generation and enhance the effectors function of antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells [204].

The absence or weak response of CD4<sup>+</sup> T cells, manifested by a decrease in the number of antigen specific CD4<sup>+</sup> T cells, inhibition of their proliferation and production of Th1 cytokines, is also characteristic of patients with chronic hepatitis C [205].

The leading role in eliminating HCV is given to CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells. There are studies showing the role of virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells in the pathogenesis of viral hepatitis C. It has been shown that restoration of the viability and effector functions of CD8<sup>+</sup> T cells at an early stage of acute infection during IFN $\alpha$  therapy correlates with a positive virological response to this therapy [206]. It is proved that in the early stages of acute HCV infection, defective cytotoxic T-lymphocyte function is observed, which is restored at a later stage of acute infection. During this period, HCV-specific CD8<sup>+</sup> T cells begin to produce IFN $\gamma$ , which coincides with a rapid decrease in viral load. There are a sufficient number of publications in the literature on the direct participation of IFN $\gamma$  produced by CD8<sup>+</sup> T cells in the suppression of HCV replication.

The innate immune system is an important player in antiviral immunity to HCV infection. Especially in the face of exhaustion/loss of potency of the T and B cell responses, NK cells are critical in protective immunity against HCV infection via modulation of their activating and inhibiting receptors. In chronic infection, HCV significantly influences the NK cell compartment, receptor repertoire, and effector functions. Consequently, alterations in the NK cell repertoire are noted in acute HCV infection and contribute to the progression of CHC [207]. This inflammatory progression is related to a polarized NK cell phenotype with enhanced cytotoxicity but loss of effective IFN-secretion. This renders the NK cell inefficient at clearing virus but results in persistent liver damage and inflammation. Understanding the cellular and chemical mediators of this change, and the resulting effects on NK cells, will benefit the development of future vaccines as well as curative and preventative treatments for HCV. This will certainly include a better understanding on NK cell memory in HCV infection, which has the potential to revolutionize vaccine development in the near future [207].

Thus, viral hepatitis C is a global problem, characterized by widespread and high frequency of transition to a chronic form of the disease. Numerous studies have shown that both nonspecific immunity (NK cell) and antigen specific CD4<sup>+</sup> and

CD8+ T lymphocytes play a key role in the pathogenesis and outcome of infection caused by hepatitis C virus.

## **5.2 Sensitivity of plankton and biofilm forms of antibiotic-resistant bacteria to metabolic complexes of lactobacteria and sacharomicets**

World problems today are antibiotic-resistant pathogens and the fight against biofilm forms of microorganisms [208]. Resistant strains cause a problem due to the lack of antimicrobial agents to combat them [209]. Elimination of bacteria in biofilms is also accompanied by difficulties due to the need to increase bactericidal concentrations of antibacterial drugs by 500 – 5000 times compared with plankton forms [210]. Of particular danger are antibiotic-resistant strains of microorganisms located in biofilms. These bacteria have a high level of resistance. In addition, more than 60% of all chronic and recurring infections are caused by bacteria in biofilms [211]. To avoid the development of chronic forms of infections and their effective treatment, it is necessary to develop new antimicrobial agents that affect the biofilm formation of pathogens. The relevance and priority of this area is confirmed by the Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) project. Until 2023, it is planned to introduce up to four new drugs into medical practice due to the improvement of existing or accelerated creation of new antibacterial drugs.

The aim of our work was to study the minimum inhibitory concentrations of the metabolic complex *Lactobacillus rhamnosus GG* and its combination with *Saccharomyces boulardii* to planktonic and biofilm forms of antibiotic-resistant bacteria.

The metabolic complexes *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii* of the new generation were obtained by the author's methods without the use of traditional nutrient media [212, 213]. As a nutrient media we used disintegrate of microbial cell *Lactobacillus rhamnosus GG* obtained from the PREEMA® symbiotic (Schonen, Switzerland). Disintegrate (structural components) was obtained by irradiation with low-frequency ultrasonic waves (generator G3-109) of a

suspension of *L. rhamnosus GG* with an optical density of 10,0 McF units (Densi-La-Meter, PLIVA-Lachema Diagnostika, Czech Republic). Metabolic complexes were obtained by culturing a suspension of *L. rhamnosus GG* with an optical density of 10,0 units on the McF scale or a mixture of microbial suspensions of *L. rhamnosus* and *S. boulardii* (1: 1) with an optical density of 10 units on the McF scale (seed is 10% of total volume) in the ultrasonic disintegrate of lactobacilli. Cultured under microaerophilic conditions (temperature 37 ° C, three days), centrifuged at 1000 g for 30 minutes, filtered using Vladipor MFAS-B membrane filters № 4 (pore diameter 0,2 µm) [213, 216]. The research material was: the metabolic complex of *L. rhamnosus GG* (ML), obtained by culturing lactobacilli in its own disintegrates, the combination of the metabolic complex of *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii*, obtained by cultivating joint cultures of lactobacilli and saccharomycetes in lactobacillus disintegrates (MLS).

The antibiotic-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecalis* (levofloxacin, ceftriaxone, doxycycline, ampicillin) were taken as test cultures. Bacterial suspensions were prepared using 0,9% sodium chloride solution. The optical density of the samples corresponded to 0,5 units on the McF scale. The determination of the sensitivity of bacterial strains to metabolite complexes was carried out using a serial dilution micromethod in a liquid nutrient medium. The minimum inhibitory concentration (MIC) was studied in polystyrene 96-well plates of LLC EXIMKARGOTRADE, Ukraine. The concentration of the experimented substances was for ML (from 1,1 mg / ml to 0,03 mg / ml protein), and for MLS – (0,83 mg / ml to 0,02 mg / ml protein, determined by the Lowry method). The experimental samples contained various concentrations of metabolite complexes, Muller-Hinton broth and a suspension of test cultures. The negative control C (–) was a nutrient medium with the test substances, the positive control C (+) was a nutrient medium with test cultures. The optical density of the initial samples was measured using a Lisa Scan™ EM analyzer (Erba Mannheim, Czech Republic) at a wavelength of 630 nm) (immediately after application and after 22 hours of incubation at a temperature of  $(37 \pm 1) ^\circ \text{C}$ .) The procedure for determining the

minimum inhibitory concentration of biofilm forms of microorganisms (BIC) was similar as for the determination of MIC, only trypticase-soy broth with the addition of 1% glucose was used as a nutrient medium. The plates were incubated for 22 hours at a temperature of  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ , then the contents of the wells were removed, washed three times with 0,1 M phosphate-buffered saline (pH 7,2), and the plates were dried for 60 minutes at  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$ . The fixed biofilms were stained with a 1% solution of crystal violet (150  $\mu\text{l}$  / well), then washed with distilled water and 150  $\mu\text{l}$  of 96  $^\circ$  ethanol were added, held for 30 minutes at room temperature and absorbance was measured. MIC and BIC considered the lowest concentrations of the metabolic complex, which suppressed the growth of microorganisms. To calculate the degree of inhibition of test cultures with the investigated substances, the formula was used:

$$\% \text{ Inhibition (suppression)} = 100 - \frac{Od - On}{Op} \times 100, \text{ where}$$

*Od* – is the optical density of the experimental sample, *On* – is the optical density of the negative control, *Op* – is the optical density of the positive control.

The experimental data are presented as mean value (*x*) with the indication of standard deviation (*SD*). Statistical comparisons between the groups were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) with the Bonferroni correction. The differences were considered statistically significant when the values were \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  to the negative control, § –  $p \leq 0,01$ , # –  $p < 0,001$  to the positive control. The experiment was repeated three times.

The MIC and BIC indices of the metabolic complex of *L. rhamnosus GG* (ML) and the combination of the metabolic complex of *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii* (MLS) with respect to growth inhibition of the selected antibiotic-resistant strain of corynebacteria were the same. The effect of all concentrations of ML / MLS was accompanied by complete inhibition of the pathogen. The optical density indices of the test samples coincided with the value of the negative control ( $0,052 \pm 0,002 - 0,084 \pm 0,003$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 10 a, b).

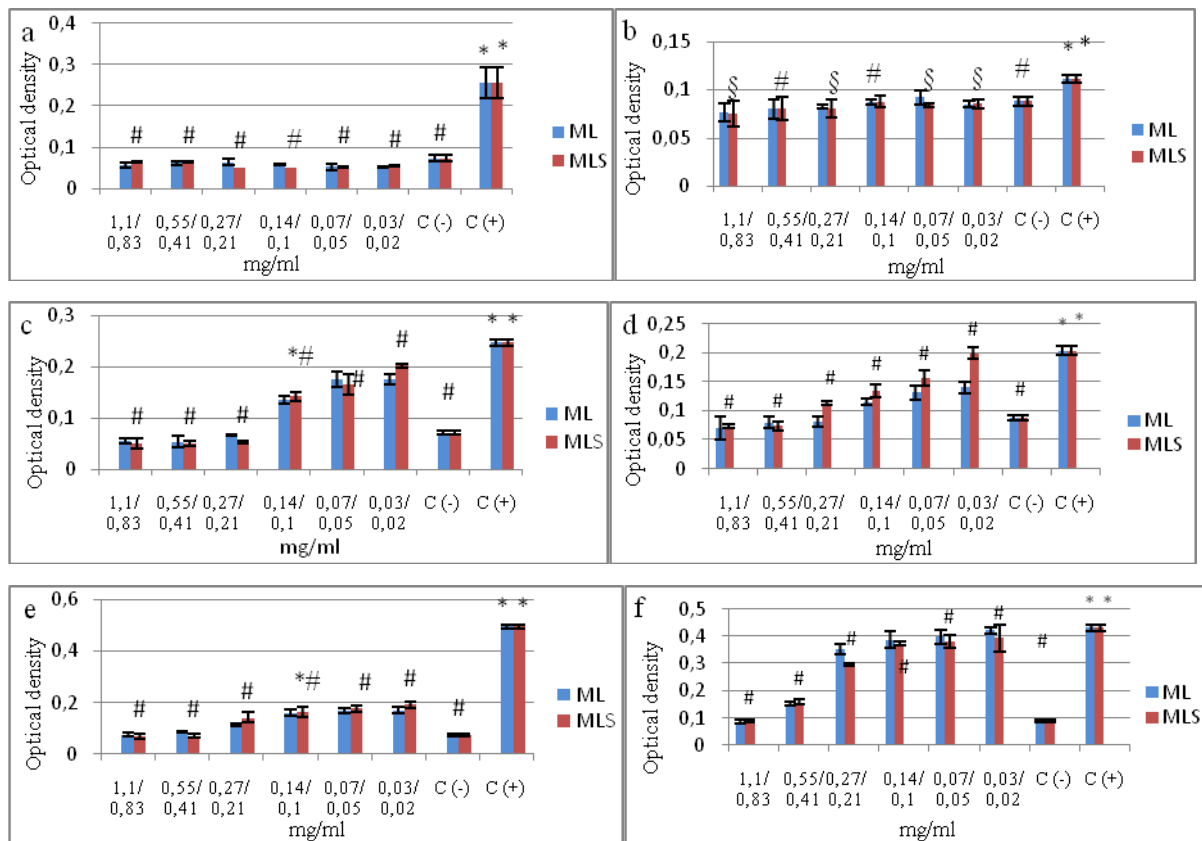


Figure 10. The values of the minimum inhibitory concentrations for planktonic (MIC) and biofilm (BIC) forms of antibiotic-resistant strains of *C. xerosis* (a, b),

*E. faecalis* (c, d), *S. aureus* (e, f) metabolic complex *L. rhamnosus* GG (ML) obtained by cultivation of lactobacilli in their own disintegrates and a combination of the metabolic complex of *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii*, obtained by culturing joint cultures of lactobacilli and saccharomycetes in disintegrates of lactobacilli (MLS), negative control C (-) – nutrient medium with the studied substances, positive control C (+) – nutrient medium with test cultures, ( $x \pm SD$ , n = 3). Notes: the differences are significant \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  to the negative control C (-) and § –  $p < 0,01$ , # –  $p < 0,001$  to positive control C (+).

The level of antimicrobial activity of ML and MLS has been studied in relation to representatives of *Corynebacterium spp. tox +* and *Corynebacteria non diphtheria* in our previous experiments [214]. The established high level of MIC of metabolic

complexes to a multiresistant strain of corynebacteria confirms the sensitivity of these microorganisms to lactobacilli, both separately and in combination with saccharomycetes.

For work, we chose a strain of enterococcus, which formed a biofilm of a high level of formation. Despite this, BIC ML matched its MIC. The metabolite complex *L. rhamnosus GG* in concentrations from 1,1 mg / ml to 0,27 mg / ml protein had a bactericidal effect on the resistant strain of *E. faecalis*: the optical density of the samples was at a level with indicators of negative control ( $0,06 \pm 0,002 - 0,08 \pm 0,008$ ,  $p \leq 0,001$ ) (fig. 1 c, d). Elimination of planktonic forms of this pathogen MLS caused in concentrations from 0,83 mg / ml to 0,21 mg / ml protein, and biofilm – 0,83 mg / ml and 0,41 mg / ml protein ( $p \leq 0,001$ ). So, to inhibit the formation of biofilms of *E. faecalis*, a large concentration of MLS is required (tabl. 19).

Table 19.

*Changes in the minimum inhibitory concentrations of the metabolic complex L rhamnosus GG (ML) and its combination with S. boulardii (MLS) for planktonic (MIC) and biofilm (BIC) forms of antibiotic-resistant strains*

Test-cultures	Inhibition concentration of metabolite complexes, mg/ml				Comparison BIC <sub>biofilm</sub> and MIC <sub>plank</sub>	
	ML		MLS		ML	MLS
	MIC <sub>plank</sub>	BIC <sub>biofilm</sub>	MIC <sub>plank</sub>	BIC <sub>biofilm</sub>		
<i>S. aureus</i>	0,55	1,1	0,41	0,83	2 × MIC	2 × MIC
<i>E. faecalis</i>	0,27	0,27	0,21	0,41	1 × MIC	2 × MIC
<i>C. xerosis</i>	≤0,03	≤0,03	≤0,02	≤0,02	1 × MIC	1 × MIC

The studied metabolic complexes had a less suppressing effect on the multiresistant strain of *S. aureus*. MIC ML was 0,55 mg / ml protein, and MLS was 0,41 mg / ml protein. Minimum concentrations that suppressed the biofilm growth of the selected staphylococcus strain increased to 1,1 mg / ml and 0,83 mg / ml protein

for ML and MLS, respectively (fig. 1 e, f). The effect of bactericidal concentrations of ML / MLS led to partial inhibition of all the studied pathogens: a significant difference was established relative to the optical density of the positive control ( $p < 0,05$ ) (fig. 1 a, b, c, d, e, f). So, the lowest concentration of ML (0,03 mg / ml protein) suppressed 58,3% ( $p = 0,0006$ ) of planktonic and 74,2% ( $p = 0,0009$ ) biofilm forms of enterococci. The MLS sample (0,02 mg / ml protein) equally affected this strain in the plankton state and in the composition of the bacterial film – 47,6% and 45,1% ( $p = 0,01$ ), respectively. Significant inhibition of planktonic forms of *S. aureus* was observed under the influence of ML (0,03 mg / ml protein) – 80,3% ( $p = 0,004$ ) and MLS (0,02 mg / ml protein) – 76.2% ( $p = 0,01$ ). No reliable inhibition of staphylococcus biofilm formation was observed with the use of lower concentrations of metabolite complexes. So, *S. aureus* formed a high-level biofilm, like the *E. faecalis* strain, however, biofilm of *S. aureus* was less sensitive for the studied substances.

The presented results allow to make the following conclusions. Complete inhibition of the growth of the studied causative agent of corynebacteria (planktonic cells and in the biofilm) occurred under the influence of the same concentrations of metabolite complexes (tabl. 1). The highest anti-biofilm properties against enterococci had a sample of ML in comparison with the sample of MLS. BIC ML and MLS for the staphylococcus strain were the same and doubled over the MIC. All bacteriostatic concentrations of metabolite complexes significantly inhibited antibiotic-resistant pathogens ( $p < 0,05$ ), except for the lowest ML / MLS concentrations relative to *S. aureus* biofilm formation. The results obtained show that the antibacterial and antibiofilm effects depend on the concentration of metabolite complexes, their activity and individual sensitivity of the test cultures. Despite the constant search for possibilities to combat etiologically significant antibiotic-resistant pathogens, especially in the state of biofilm, these studies remain actual. It is known to use large concentrations of *Lactobacillus* metabolites to inhibit biofilm forms of *Listeria* (70 – 90%) than to suppress planktonic forms (8 – 63%) [1]. In the next report, *L. rhamnosus* GG metabolites obtained in production broth (BHI,



Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) did not exhibit antimicrobial activity against *S. aureus* and *S. epidermidis* [215]. Other authors found the same bactericidal concentrations of L rhamnosus substances (25 – 50 mg / ml) for both forms of existence of *A. baumannii*, *E. coli*, *S. aureus* [209]. But they significantly exceed their own (0,2 – 1,1 mg / ml). The presented metabolic complexes (in small concentrations) have an equally high level of antimicrobial and anti-biofilm activities. This advantage is most likely due to an increase in the antibacterial properties of the final product due to the combination of the effectiveness of disintegrate and metabolites, which is provided for by the author's methods for producing metabolite complexes.

## SECTION 6

### THEORETICAL MEDICINE

#### **6.1 Стратегія розвитку логістики в медичних закладах**

Впровадження нових форм господарської діяльності медичних установ – автономізація у формі комунальних медичних підприємств – є впливовим чинником на процеси управління медичними закладами та підвищення їх конкурентоспроможності, що стає інструментом ефективного використання суспільних ресурсів галузі [211, с. 8].

Для забезпечення конкурентних переваг будь-якого медичного закладу принципово важливим є надання особливої уваги формуванню стратегії розвитку. На думку В.О. Герасимчук, традиційним розумінням стратегії вважається її усвідомлення як загального напрямку дій, які визначають перспективний розвиток закладу щодо досягнення переваг. Крім того, в більшості трактувань стратегії акцентується увага на таких її особливостях як здатність реагувати на непередбачувані дії в умовах конкуренції та взаємодіяти з зовнішнім оточенням, а також створювати позицію медичним закладам на ринку шляхом надання якісних послуг, що кардинально відрізняються від конкурентів [217].

Деякі дослідники вважають, що стратегія розвитку може бути реалізована тільки у стабільному медичному закладі [217; 220]. Однак, на наш погляд, саме наявність стратегії розвитку медичної установи задає умови для її стабільної роботи. Так швидкозмінні умови функціонування медичних закладів і потреба в економії ресурсного забезпечення обумовлюють необхідність впровадження ефективної стратегії розвитку, тому що вона забезпечує керівництву засіб створення плану сталого розвитку організації на тривалий термін і дає основу для прийняття рішень. Знання цілей розвитку закладу допомагає уточнити найбільш ефективні шляхи їх досягнення і, приймаючи обґрунтовані і систематизовані планові рішення, керівництво знижує ризик неправильних дій

через помилкову або недостовірну інформацію про можливості закладу або про зовнішню ситуацію.

Важливо, що сучасний медичний заклад – це складна система, яка саморозвивається та може з певним ступенем гнучкості реагувати на зміну зовнішнього середовища, адекватно змінювати свою стратегію, цілі, формальні структури, організаційну культуру і поведінку персоналу. І тільки медичні заклади, які стабільно розвиваються можуть підтримувати реформу охорони здоров'я.

Тому враховуючи необхідність збереження та покращення здоров'я населення, до головних завдань стратегічного розвитку медичних закладів України можна віднести: підвищення конкурентоспроможності закладів на основі забезпечення високого рівня якості і доступності спеціалізованої медичної допомоги, використання унікальних технологій діагностики та лікування; забезпечення прикріпленого контингенту видами і обсягами медичної допомоги, розвиток високотехнологічних видів медичної допомоги, розширення можливостей для обслуговування пацієнтів на договірній основі; забезпечення інтегрованої медичної допомоги пацієнтам відповідно до принципу «замкнутого циклу» і під єдиним професійним керівництвом; інноваційний розвиток установи; підвищення компетентнісного рівня співробітників в професійному і правових аспектах; забезпечення ефективного управління медичною і підприємницькою діяльністю установи на основі оптимального розвитку і раціонального використання ресурсів, впровадження сучасних управлінських технологій.

В результаті для вирішення вказаних завдань, а також підвищення рівня сервісу та водночас зниження витрат у секторі охорони здоров'я, стратегічний розвиток медичних закладів має відбуватись на основі впровадження логістичних підходів (рис. 11).



Рис. 11 Стратегії розвитку медичних закладів на основі логістичних підходів

Джерело: складено автором на основі [216; 217]

Зважаючи на вищезазначене, логістику у стратегічному менеджменті медичного закладу можна визначити як управлінський напрямок, що орієнтований на створення системи відносин всіх рівнів на принципах інтеграції та оптимізації інформаційних, фінансових, сервісних, інноваційних, кадрових й інвестиційних потоків у коротко- і довготривалому періодах з метою забезпечення максимальної користі, нарощування частки ринку та досягнення довгострокових конкурентних переваг [218, с. 58].

У зв'язку з цим, для підвищення ефективності системи управління медичних закладів України, сформована стратегія розвитку логістики (рис. 12).



Рис. 12 - Стратегія розвитку логістики в медичних закладах України

Джерело: авторська розробка

Формування стратегії здійснюється на основі логістичного підходу з використанням принципів стратегічного управління, що включають пріоритетність обраних напрямків, обґрунтування механізмів вирішення проблем, системність ресурсного забезпечення, плановість виконання намічених заходів, командного принципу управління, залучення та підвищення ініціативи всього колективу до раціоналізації процесу власної роботи,

постійного інформування колективу про результати змін, а також забезпечення зовнішніх умов для проведення змін на основі зміцнення взаємодії з органами управління, відомчими підприємствами, пацієнтами та фінансовими організаціями.

В рамках оптимізації кадрової політики в якості пріоритетних були обрані механізми мотивації працівників, пов'язані з оптимізацією оплати праці (введенням нової системи оплати праці) на основі оцінки результатів діяльності, наданням соціального пакету, створенням умов для безперервного навчання персоналу, стимулювання професійного зростання.

З нашої точки зору, формування системи управління кадровими ресурсами, керування процесами професіоналізації на основі оцінки результатів діяльності є простим з технічної точки зору, але виявляється складним з точки зору логістики. Вивчений досвід європейських країн показує, що таке рішення може створити напруження серед медичних працівників. А тому потрібно поступово впроваджувати надбавки до базової заробітної плати на основі оцінки результатів діяльності тим співробітникам, хто допомагає досягти покращення результатів та позбавляти надбавки тих, хто цього не робить. Наприклад, якщо якість медичної допомоги є важливим пріоритетом системи охорони здоров'я, тоді недостатньо просто регулярно переглядати рівень якості, а також приймати рішення щодо кар'єрного зростання кращих, щодо реалізації зазначеного пріоритету якості, працівників. Якщо дані пріоритети не отримують свого відображення в системі управління кадровими ресурсами, тоді вони є суто декларативними, та не передбачають отримання необхідних результатів.

Тому важливим елементом такого підходу є запровадження системи підтримки. В ідеалі така система повинна включати три групи заходів, що збільшують імовірність реалізації стратегії логістики в управлінні кадровими ресурсами медичного закладу, а саме: заходи, що сприяють проведенню змін, заходи, що уможливають проведення змін, заходи, що ініціюють проведення змін (рис.13).



Рис. 13 Групи заходів, що збільшують імовірність реалізації стратегії логістики в управлінні кадровими ресурсами медичного закладу

Джерело: складено автором на основі [220; 222]

Наступним напрямком дослідження є формування стратегії розвитку інноваційного потенціалу установи, яка передбачає: впровадження власних оригінальних розробок, залучення до медичних закладів нових фахівців, які володіють новими методами або є їх розробниками, навчання фахівців, обмін досвідом з провідними світовими клініками, придбання і освоєння нової техніки; надання високотехнологічної допомоги по різних профілях; участь в міжнародних клінічних дослідженнях лікарських препаратів, випробуваннях

медичної апаратури та витратних матеріалів, що дозволяє збільшити кількість нових технологій впроваджених в клінічну практику; проведення медичними закладами наукових конференцій, в т.ч. міжнародних; видання власних журналів, присвячених опису та аналізу випадків складних і рідкісних захворювань у пацієнтів, які пройшли лікування в медичних закладах України.

Комплекс логістичних заходів щодо підвищення ефективності системи управління медичних закладів включає використання сучасних організаційних технологій та оптимізацію процесу прийняття управлінських рішень.

В якості організаційно-управлінських технологій в роботу закладів доцільно впроваджувати елементи системи управління якістю, організацію підSECTION ів маркетингової діяльності, систему ротації фахівців, внесення змін в організацію роботи приймальних відділень, в режим роботи стаціонарів (перехід на цілодобовий режим), організацію санітарно-епідеміологічної допомоги, систему лікарського забезпечення, впровадження сучасної інформаційної системи.

Також комплекс логістичних заходів, пов'язаних з підвищення ефективності системи управління, включає створення локальної нормативно-правової бази, що визначає роботу медичних закладів та підSECTION ів, використання сучасних організаційних технологій, оптимізацію процесу прийняття управлінських рішень, в тому числі з використанням інформаційних технологій. Впровадження сучасних інформаційних систем в практику медичних закладів України дозволяє автоматизувати ведення електронних медичних карт; скоротити час обробки медичної документації та забезпечити оперативний доступ до медичної інформації пацієнтам і медичним працівникам; здійснювати повноцінне ведення статистичного, фінансового обліку і аналізу послуг; оптимізувати планування і використання ресурсів (контроль ліжкового фонду, план госпіталізації, план виписки, складання графіків роботи лікарів, графіків використання приміщень і обладнання, призначення пацієнтам часу прийому у лікаря або проходження процедури і



т.д.); генерувати звітну і аналітичну документацію по всій базі наявних даних для прийняття своєчасних управлінських рішень.

Відмітимо, що на сьогодні формування надійної стратегії розвитку медичних закладів являється важливим завданням, проте по-справжньому значущою метою є наявність логістичних інструментів реалізації цієї стратегії.

На початковому етапі реалізації стратегії розвитку логістики відбувається визначення довгострокової мети функціонування медичного закладу і його ключових результатів діяльності, формуються плани розвитку, дорожня карта розвитку установи і проводиться аналіз факторів успіху досягнення довгострокової мети. При реалізації стратегії проводиться детальний аналіз процесів, що відповідають за здійснення даного напрямку діяльності та аналіз оптимальності його ресурсного забезпечення. Відповідно, моніторинг ключових процесів і аналіз результатів діяльності здійснюється на всіх рівнях управління: тактичному, оперативному і стратегічному.

За час становлення логістики склалася система характеристик, яка в загальному плані розглядає ефективність і результативність стратегії розвитку медичного закладу. До цих показників, як правило, відносять: загальні логістичні витрати; якість логістичного сервісу; тривалість логістичних циклів; продуктивність; повернення на інвестиції в логістичну інфраструктуру [219].

На нашу думку, ці характеристики вважаються ключовими або ж комплексними показниками ефективності стратегії розвитку, тобто вони вважаються провідними вимірювачами ефективності використання ресурсів медичного закладу в умовах чинної логістичної системи. Вони комплексно розглядають результативність логістичного управління та вважаються основою логістичного планування, обліку та контролю. Тому логістика – це сучасна науково-практична основа системного менеджменту, яка дозволяє розробляти ефективні підходи до управління медичними закладами як складної соціально-економічної системи з урахуванням багатоаспектності і відповідальності у їх діяльності, а також впливу на них інших державних і громадських систем.

Таким чином, стратегічний розвиток медичних закладів України здійснюється в рамках основних напрямків логістики щодо підвищення якості та доступності медичної допомоги, інноваційного розвитку лікувально-діагностичного та управлінського процесів на основі нових клінічних, організаційно-структурних і організаційно-управлінських методів та технологій.

Комплексний характер реорганізації діяльності медичних закладів дозволяє забезпечити вирішення проблем, що накопичилися за раціоналізації використання ресурсів установи, підвищення їх ресурсного потенціалу в плані зміцнення матеріально-технічної бази, розвитку кадрів, забезпечення сталого фінансування.

## SECTION 7 PSYCHOLOGY

### 7.1 Intrapersonal conflict as a crisis of personality harmonization

**Abstract.** Socially successful person is a psychologically mature person who creatively perceives life, capable of creating or "revitalizing" the external and internal world due to the spontaneous activity of its own psychic forces, has a forward-looking and objective view of reality, which involves the release from internal destruction. A person, capable of achieving its own potential is psychologically healthy. The article reveals the concept of a harmonious personality and explores its psychological substructures, as well as the interconnection and impact of intrapersonal conflict on the sense of psychological harmony of personality.

**Keywords:** intrapersonal conflict, personality harmonization, psychological health.

At the present stage of development of society, in times of crisis, humanity, more than ever, starts to search for a way out of instability, thinking about its psychological state and health. Therefore, one way to overcome internal and interpersonal conflicts is to harmonize the human condition. Internal harmony is our psychic mechanism that provides mental and psychological health at all levels.

Intrapersonal conflict (hereinafter IPC) is one of the most complex psychological conflicts that prevails in the inner world of man. Various personal experiences of ambiguity, inability to tackle a particular life problem, complexity and contradictory nature of inner world, awareness of the variability of desires and aspirations, often the inability to realize them, hesitations, doubts, struggle of motives – all these are the fields of IPC.

IPC can be described as an acute negative experience caused by the struggles of the innerworld structures, that went long, and reflects links with the social environment that are antagonistic and delay the decision-making [223].

Plato said that health, like beauty, is determined by proportionality, requires "the consent of extremes," and is expressed in the proportionate balance of mental and physical.

Theoretical and methodological analysis for understanding the psychological nature and nature of intrapersonal conflicts in psychology was laid by the studies of K. Abulkhanova-Slavskaya, L. Bozhovych, F. Vasyliuk, G. Kostyuk, O. Lieontiev, S. Maddi, V. Miasyshchev, V. Merlin, O. Rank, S. Rubinshtein, V. Stolin, T. Tytarenko, A. Faizullaev and others.

In humanistic and existential psychology, a conflict arises, first of all, between the significant values and needs on which the meaning of human life is based, between the self-concept of person and its experience [227], between the pursuit of self-actualization and the real result [226].

The objective of this publication is to uncover the notion of a harmonious personality and to explore its psychological substructures, as well as the interconnection and impact of IPC on the sense of psychological harmony of personality.

A harmonious personality is a psychologically balanced personality, harmonized internally and externally, it is characterized by a manifestation of the integrity of mental properties and processes. Psychological harmony is produced in the process of education of the person and its participation in vital activity. The concept of harmony can be viewed in various aspects. The main ones are: the dimensional existence of the external and internal being of the individual; physical, mental and spiritual being; existence in different environments – natural, substantive, social. Another aspect of personality harmony is the coherence of the development and functioning of the basic spheres of personality.

Since the Middle Ages, the development values of the individual's cognitive sphere dominated the Western civilization. However, a large amount of knowledge does not automatically make a person neither more harmonious nor more prosperous.

I. Kant understood harmony, above all, as the coherence between reason and sensuality. In his approach to understanding harmony, we can see not only

philosophical, but also psychological aspects, because in modern concepts, intelligence and feelings are important components of personality.

It is important to strive not for total, but for optimum perfection, and for each one it is individual. Personal perfection in many respects depends on the internal balance of the person. Internal harmony is the mechanism of our psyche, a mutual, open, perceptive and impartial dialogue maintains the mental health at all levels [230].

K. Horney claims that very often in life, our interests, beliefs encounter the interests and beliefs of the people around us. And since such clashes between us and others are constant, internal conflicts are an integral part of human life.

Based on the theory of neurosis by K. Horney, we would argue that the dynamic centre creates a basic conflict between the attitudes of "movement to people", "movement against" and "movement from people". For fear of being split on the one hand, and the need to function as a single personality on the other hand, the neurotic desperate attempts to resolve this conflict. While it is capable of creating some semblance of artificial balance, new conflicts are constantly emerging and more and more new tools are constantly needed to counteract them. Each step in this struggle for unity makes the neurotic more hostile, helpless, indecisive, alienated from himself and others, and the result is that the obstacles responsible for the conflict become even more insurmountable and their real elimination more and more unattainable. Finally, all hope is lost and destructive behavioral responses are restored, which in turn creates new intrapersonal conflicts.

Thus, according to the theory of neurosis, understanding of the nature of IPC is very important for psychological health, in particular the path to harmony of personality K. Horney saw in the movement to self-realization. The ultimate goal is to find yourself and take your place in the world [231].

The destructive consequences are those that lead to prolonged mental disorders that contribute to the development of neurotic reactions and become the basis for crisis situations. From the perspective of destructive consequences of the IPC, address situations when: protracted internal conflict reduces the effectiveness of

activities; constant reflection and doubt weaken personal qualities, distort its creative potential, reduce activity, plunge into a constant split; long-term internal conflicts slow down the development of the individual. According to L. Bozovich, such a person looks shaky, is not restrained in its behavior, is not able to achieve consciously set goals, and therefore, it will be psychologically immature; frequent intrapersonal conflicts can cause a person to lose self-confidence, to form a stable inferiority complex and to lose the meaning of life; its relationships at work and at home are disrupted, interpersonal conflicts arise; personality becomes aggressive, anxious, and is more likely to experience depression and nervous disorders [224].

The resolution of intrapersonal conflict involves the application of basic principles and methods that can be used in different situations, taking into account individual specificities. These include: adequate assessment of the situation and the desire to identify those contradictions that caused the conflict and triggered anxiety, fear, or anger; awareness of the existential meaning of conflict, analysis of its importance, assessment of place and role from the point of view of consequence; localization of the cause of the conflict, identification of its essence; analysis of the causes of intrapersonal conflict; use of physical exercises, creative activities; a feeling of tense muscles, followed by an individual relaxing session; changing the conditions and / or style of work if the intrapersonal conflict occurs constantly due to unfavorable conditions of activity; exploring the possibility of reducing the level of aspiration if abilities and opportunities do not correspond to the desires and interests; practicing the ability to forgive not only others but also oneself; increase confidence; be able to identify priority motives and needs and focus on fulfilling them first.

Thus, intrapersonal conflict, naturally inherent in the internal structure of the individual, is a normal phenomenon. Personality possesses internal contradictions and struggle between different aspirations. Usually this struggle is within the limits of the norm and does not violate the harmony of personality. After all, a harmonious personality is not at all a personality that does not know any internal struggle. But sometimes this struggle becomes a priority, which determines human behavior and the whole way of life.

Solution to the internal conflict is a process of restoring the coherence of the inner world of the individual, establishing the unity of the psyche, reducing the severity of the life contradictions. Psychologically harmonious personality is able to manage its emotions, respect itself and others. Conscious participation in a conflict, although it can bring suffering, can be invaluable virtue. The more a person is involved in resolving its internal conflicts, the greater its internal freedom and power.

Further research requires an exploration of the understanding and manifestation of intrapersonal conflict in medical students and the further development of training exercises.

## SECTION 8

### THERAPY

#### **8.1 Lipid composition of membranes of circumferential enterocytes of the small intestine with experimental enteropathology and its correction**

Membrane structures of the cells of the organs of the mammalian organism are the first to come into contact with the pathological factors of the external and internal environment [226, 227]. The interaction of the damaging agent with the receptors on the surface of the cell plasmolemus triggers a cascade of interrelated biochemical processes that occur not only on the membranes but also in the compartment cells, which is also characteristic for the manifestation of immune responses. Chain character of the development of metabolic homeostatic processes with the participation of secondary cellular messengers is an adequate response of target cells when they are in contact with the pathological factor underlying the manifestation of adaptive-compensatory changes on the part of the whole organism [228–229].

It is known [231] that the plasmolem of cells is a strategically important, stable and at the same time vulnerable feature between the intra- and extracellular environment. Upon contact with a harmful agent, the molecular structure of the cell membrane changes, primarily, and this is reflected in its physical and structural-dynamic characteristics.

The intensity of restoration of intracellular homeostasis in the course of development of pathology essentially depends on the duration of action of the pathogenic factor and the adaptive capabilities of the organism, primarily determined by the degree of involvement of plasmolemia and intracellular membranes. The results of clinical and experimental studies prove the key role of the lipid bilayer of membranes in the development of severe liver diseases, cardiovascular and nervous systems, violation of numerous functions of blood cells, epithelium and others [231–235].



The main structural components of the lipid bilayer of cell membranes are known to be phospholipids (PL) (about 65%) [236, 237]. Thus, the functioning of external and internal membrane systems depends on the integrity of their phospholipid structures [238, 239]. So, the usefulness of metabolic processes in cells and their violation in the development of pathology is determined by the structural-functional state of membrane systems [240].

The main source of PL for the restoration of the lipid structure of cell membranes in the early postnatal period of animal life is colostrum or milk. Taking into account that PLs not only have a structural role, but also stimulate the biological activity of the vast majority of membrane receptors that activate membrane-bound enzymes that regulate numerous metabolic processes between the intra- and intercellular environment, and also affect immune responses at the cellular level, the idea of creating biologically active additive (BAA) of reparative action based on natural PL, cheap raw materials for the production of which is an oil can (a byproduct of processing milk for oil). It is important that, according to their qualitative and quantitative spectrum, they correspond to the structure of plasma cell plasmolemia, especially hepatocytes.

The objectives of this study were to study the lipid composition, which are interrelated with changes in the structural and dynamic characteristics of intestinal enterocyte membranes after spontaneous and experimental enteropathology, as well as the determination of the reparative efficacy of a complex scheme for PL milk «FLP-MD» is an author's development [241].

An important structural and functional characteristic of the biomembrane is the qualitative and quantitative composition of its lipid component. The lipid composition of biological membranes determines the preservation of the ultrastructure, selective permeability, regulation of enzymatic activity, stability of the membrane, transport of ions and molecules, etc. The main structural components of the lipid bilayer of cell membranes is PL. Thus, the functioning of membrane systems depends on the integrity of their phospholipid structures. To date, the key role of lipid bilayer membrane disorders in the development of severe liver diseases,

cardiovascular and nervous systems, disorders of many functions of blood cells, epithelium, etc., has been proved, which involves the use of phospholipid-releasing reparative agents.

The efficacy of the therapeutic effect of the liposomal form of the BAS «FLP-MD» compared to the medicinal preparation essential balm for restoring the lipid composition of the inner mitochondrial and apical membranes of the peritoneal enterocytes of the small intestine using the experimental model of enteropathology was studied.

The study was conducted on white laboratory same-sex rats with a body weight of 180–200 g, of which 4 groups formed (6 animals each): I – control animals; II – reproduction of a model of enteropathology complicated by hepatitis (model) [258]; III – reproduction of the model of enteropathology and treatment of essential-forte; IV – reproduction of the model of enteropathology and correction of pathological changes by applying liposomal form of BAS «FLP-MD». To reproduce the model of the disease, rats of groups II–IV received NSAIDs diclofenac at a dose of 12.5 mg/kg body weight for 14 days [243]. Further, group II animals remained untreated; Group III animals were orally administered the Essential-forte preparation (10–12 mg per animal) to the rats of group IV-oral «FLP-MD» (2.7 mg per animal) was administered orally. After 14 days of reproducing the model (for group II) and after 30 days of treatment (for groups III and IV), the rats were decapitated.

The lipid composition and content of individual lipids is an important structural and functional characteristic of membranes. The content of lipids in membranes is determined by the intensity of biosynthesis and decay, the rate of intracellular transport of lipids, etc., which leads to protein-lipid and lipid-lipid interactions.

Determination of the content of TLP and PL in the investigated membranes, indicates an unreliable decrease in their content under the conditions of the experimental model (Table). Under the experimental conditions, for the use of BAS «FLP-MD», the content of total lipids (TLP) and total phospholipids (TPL) returns to the control values for the preparations of the submitochondrial particles (SMP) membranes, and for apical membrane (AM) – even exceeds the control values by

30%. Against the background of the use of essential-forte, the content of membrane lipids, in particular, in the preparations of SMP membranes, is reduced by an average of 25%, and in AM – by 20%, as compared with the control.

Table 20

**The content of total lipids and phospholipids in membranes of peritoneal enterocytes of the small intestine ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  protein) in the control and under the experimental conditions ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )**

Index	Control	Model	Model + BAS «FLP- MD»	Model + preparation Essential-forte
<i>Mitochondrial membrane</i>				
Total lipids	438,8 $\pm$ 42,7	356,3 $\pm$ 39,4	441,9 $\pm$ 42,5	328,7 $\pm$ 33,2*
Total phospholipids	289,7 $\pm$ 25,1	231,2 $\pm$ 25,9	285,3 $\pm$ 22,4	216,8 $\pm$ 27,7*
<i>The apical membrane</i>				
Total lipids	470,1 $\pm$ 38,2	450,0 $\pm$ 31,8	611,0 $\pm$ 44,8*	373,8 $\pm$ 33,6*
Total phospholipids	273,9 $\pm$ 18,4	267,7 $\pm$ 25,6	359,0 $\pm$ 19,7*	220,3 $\pm$ 14,4*

Note: \* -  $p < 0.05$  relative to the control.

The phospholipid composition of the biological membrane is one of the main factors that determines its structural organization and functional state. The results obtained show that the most part is represented in the membranes – phosphatidylcholine (PH) and phosphatidylethanolamine (PE), the total content of which is on the average 62 and 77% of the total amount of PL, respectively, for the preparations of the SMP membranes and AM. The content of sphingomyelin (SM), phosphatidylinositol (PI) and phosphatidylserine (PS) in these membranes is much lower, namely: in the fraction of the SMP membranes, respectively, they are 9.5%, 2.5 and 6.0%, and in AM – 9.3%, 3.2 and 7.9 %. It should be noted that for

mitochondria, these PL play an important role as components involved in the regulation of the activity of respiratory chain enzymes, ion transport, etc.

A characteristic feature for SMP membranes is the total lipids TL content, which reaches almost 20%, which is important in maintaining a functionally active structures of mitochondrial enzymes. In the control preparations of membranes under the experimental conditions, the lysoforms of PL: lysophosphatidylcholine (LPH) and lysophosphatidylethanolamine (LPE) were not detected.

An analysis of the results indicates a quantitative redistribution of individual PL in all experimental conditions. In AM preparations, the contents of different PL fractions decrease insignificantly under the conditions of the experimental model. In the conditions of essential-forte treatment, the content of PH, PE, SM, and PS remains low on average by 18–34%, relative to control. Treatment of animals with dietary supplements «FLP-MD» leads to an increase in the content of individual PLs, relative to control, in the content of individual PL: by 28%, PE by 22, SM by 31 and PI by 34%. The increase in their content is probably due to the acceleration of the synthesis or interconversion reactions of these compounds.

In the preparations of the SMP membranes under the conditions of the experimental model, the content of the PLs studied is decreased, and for all fractions other than PH. Thus, the content of the PE is reduced by 17%, cm by 46, PS by 43, PI by 21 and cardiolipin (CL) by 47%. Along with this, under the conditions of the experimental model, lipase forms PL (LPE, LPH) appear in the preparations of the SMP membranes, which is probably due to the activation of phospholipases. The results obtained indicate a violation of the structure of the SMP membranes under the conditions of the experimental model. Therapy of sick animals with the use of the Essentialial forte preparation only leads to a partial restoration to the level of control of the lysoform content of PL, and when using the liposomal form of BAS «FLP-MD» in the preparations of the SMP membranes, they were not detected. It should be noted that lysophospholipids (LPL), as monoacyl forms, are characterized by greater hydrophilicity, compared with diacyls, which contributes to the weakening of hydrophobic interactions in the membrane. In addition, an increase in the content of

LPH in membranes promotes the formation of a hexagonal type of packaging of phospholipid membrane components. This, above all, causes an increase in the permeability of the latter, as well as a breakdown in the binding strength of proteins to the hydrophobic part of the lipid matrix, facilitates the migration of some of the lipid molecules to the polar surface layers. At the same time, the use of essential-fort does not cause restoration to control values of the content of individual PLs, except for PS. However, when using liposomal form of BAS «FLP-MD», the PL content is almost not different from the control, with the exception of PE and CL, which remains reduced by 12 and 24%, respectively. Along with this, the content of PI is increased 1.8 times. Under these conditions, an increase in the PI content may be due to an increase in the intensity of the reactions of the interconversion of individual PLs and is a manifestation of the compensatory reaction of the organism.

In addition, one of the reasons for the detected decrease in the content of the main fractions of the PL of the apical and mitochondrial membranes under the conditions of the experimental model can be the activation of oxidative processes, the main substrates of which are precisely these compounds [244]. The decrease in the content of PH and PE and the formation of LPH and LPE characterizes the activation of phospholipase hydrolysis, which leads to the modification of cell membranes. The revealed regularities can also be the result of changes in the intensity of PL synthesis, against the background of a violation of their acylation or reacylation. In particular, the decrease in the content of PE can be a consequence of the inhibition of re-alkylation of LPE, as indicated by its accumulation in membranes.

Thus, changes in the PL composition of membranes under the experimental model of enteropathology, which are accompanied by a violation of the ratio of their individual representatives, can be caused by changes in the processes of reduction of the phospholipid component of membranes, damage to the PL structure under the influence of phospholipases or as a result of oxidation. A consequence of the revealed structural changes in the apical and mitochondrial membranes may be violations of their transport function. Moreover, deeper changes in the PL spectrum of the mitochondrial inner membrane of peritoneal enterocytes indicate a possible violation

of their energy function. Unlike therapy with *essenciale-fort*, the use of the liposomal form of BAS «FLP-MD» leads to an almost complete recovery of the PL-storage of the apical and mitochondrial membranes of the peritoneal enterocytes of the small intestinal mucosa. These facts give grounds to consider PL milk as attractive new molecules for the development of innovative medicines with reparative properties that can positively influence the course of restorative processes in the affected organs and tissues, and are therefore recommended for correcting lipid imbalances in the animals with enteropathology and other pathological conditions.

## SECTION 9 INNOVATION

### **9.1 Pharmacological profile of novel analgesic 1,4-benzodiazepine: a review**

The International Association for the Study of Pain (IASP) defines neuropathic pain (NP) as pain "caused by primary damage or dysfunction of the nervous system" [161]. According to estimations, millions of people are affected by NP, although exact figures are currently unavailable. Most common diseases, injuries or interventions cause NP by damaging somatosensory pathways in the peripheral or central nervous system. NP refers to chronic pain as opposed to acute-nociceptive. The main factors leading to the emergence of NP include diabetes mellitus, herpetic infection, stroke, multiple sclerosis, malignant neoplasms, HIV infection, as well as post-traumatic and postoperative damage to the peripheral nervous system [262]. For pharmacotherapy, NP uses local anesthetics, opioids, central muscle relaxants, antiarrhythmic agents, antidepressants and anticonvulsants. Among NSAIDs, in some cases, ketorolac is used. However, frequent side effects limit the use of these drugs [263].

Recently our attention was attracted by 3-alkoxy substituted 1,4-benzodiazepine derivatives which, despite others members of this class, on the models of nociceptive pain shared the prominent analgesic activity [264,265]. One of them, named propoxazepam – 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propyloxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one is considered to be the promising analgetic and is undergoing preclinical trials.

Propoxazepam increased the percentage of inhibition of writhing response and licking response (neurogenic and inflammatory phase) in acetic acid-induced writhing and formalin-induced paw licking tests, respectively. It also significantly increased the percentage of mean maximal effect compared to control group in the hot-plate test [264]. Propoxazepam also has an anticonvulsant [266] and anti

inflammation [267], effect which explains the analgesic component of the pharmacological spectrum

Our data suggest that the mechanism of Propoxazepam anticonvulsant properties includes GABAergic and glycinergic systems [268,269]. In order to clarify the mechanism of action and definition of biotarget, radio-receptor studies were conducted [269]. The ability of a medicinal product to communicate with certain receptors is due to their structure and is denoted by the term "affinity". The quantitative unit of affinity is the inhibition constant ( $K_i$ ). The binding of the compound was determined by the method of displacement of the sites of specific binding [ $^3\text{H}$ ] flumazenil ( $R_0$  15 1788) to the synaptosomal fraction of the membranes of the brain. Calculation of  $IC_{50}$  values was carried out by linearization of the S-shaped curve in the Klotz coordinates. In our radio-receptor studies, it was found that affinity ( $K_i$  is the inhibition by the propoxazepam binding of [ $^3\text{H}$ ] flumazenil with synaptic membranes of the rat brain) is  $3.5 \pm 0.3$  nMol. Compared with other benzodiazepine drugs, this is a fairly significant value. For diazepam, chlordiazepoxide, nitrazepam and oxazepam, these figures are 6.3. 220; 6.4; 14.0, respectively [270]. The internal activity of the compound, determined by the magnitude of the GABA-shift of the radioligand displacement curve by the investigated ligand in the absence and presence of GABA ( $1 \times 10^{-4}$  Mol) have shown that GABA-shift for propoxazepam is 1.9, which allows it to be attributed to a full agonist of GABA-receptor (GABA-R).

The characteristics Propoxazepam binding to GABA-R are determined by the geometry of the ligand-receptor complexes based on the use of experimental data on the conformation of the compound and the three-dimensional structure of the ligand-binding center of the macromolecule followed by docking [271]. Thus, by the method of molecular docking it has been shown that there are several sites of binding of Propoxazepam to the part of GABA-R with the energy of formation of complexes from -78.64 to -85.29 kcal/mol. The largest contribution to the formation of the complex is carried out by the residues of polar amino acids (serine, asparagine, methionine and arginine), which create a polar subcenter of



binding). For individual conformers, aromatic amino acids, preferably phenylalanine (Phe-31 and Ala-135 - hydrophobic subcenter binding), play a significant role.

There was also studied the possible role of different receptors on Propoxazepam effects. Naloxon, prazosin, clonidine, yohimbine, isoproterenol, propranolol, nalbuphine, chlorpromazine, dopamine, memantine, magnesium sulfate, phenylephrine were used as the pharmacological analyzers. Propoxazepam was administered orally (1.83 mg/kg, ED<sub>50</sub> of analgesic activity). A detailed study of realization mechanisms of propoxazepam analgesic action was conducted under bradykinin, zymosan and carrageenan-induced hyperalgesia and «tail-flick» model.

The results showed [266] that Propoxazepam reduced pain reaction caused by bradykinin and zymosan, and almost had no effect on carrageenan-induced hyperalgesia. On the «tail-flick» model, it was proved that opioid system was not involved in the action of this compound. Our study has demonstrated that dopaminergic and adrenergic system were also involved in the mechanisms of propoxazepam activity, particularly alpha-adrenergic receptors. Using of NMDA-receptors antagonist of magnesium sulfate, but not memantine under conditions of its compatible introduction with propoxazepam, increased its analgesic effect.

Bradykinin injection to rats induced statistically significant TPS decrease on 71.7 %. Under these conditions propoxazepam induced prominent antibradykinin effect, since on the background of its administration bradykinin-induced TPS decrease was threefold less that of in control group (23.8 % and 71.7 % respectively). An additional argument for possible interaction of propoxazepam with bradykinin receptors is the study [272], dedicated to the investigation of compound influence on the maximal normalized speed of bradykinin-induced contraction of the rat stomach smooth muscles in the presence of gadolinium ions and verapamil. For propoxazepam the statistically significant changes if the noted indicator have been shown, as it is able to additionally inhibit the bradykinin-induced contraction in the presence of Gd<sup>3+</sup> and verapamil on 19.3 % and 32.0 % respectively, and demonstrates the effects similar to those of des-Arg9-bradykinin-

acetate (B2-bradykinin receptors concurrent antagonist), which proves either interaction with receptor, or influence on signal transduction pathways.

The aim of this study was to evaluate the antinociceptive effects of propoxazepam in animal models of acute and neuropathic pain and to compare its antinociceptive profile with those of gabapentin and ketorolac. Therefore, the present study aimed to evaluate the possible ulcerogenic effect of Propoxazepam. Neuropathic pain (NP) is characterized by sensory abnormalities such as abnormal unpleasant sensation (dysesthesia), increased intensity of response to painful stimuli (hyperalgesia) and pain in response to normally painless stimuli (allodynia) [274]. Most experimental NP models were developed as from peripheral traumatic, metabolic or toxic injuries [275]. Such models are relevant for the study of peripheral disorders in humans (neuropathies, plexopathies and radiculopathies), which represent a considerable percentage of NP-inducing diseases. Diabetes and alcoholism, for example, promote sensory disorders which may induce pain by painful peripheral neuropathy [275].

Ideal models should produce just sensory deficits, such as allodynia, hyperalgesia and spontaneous pain for short periods of time. There are different animal models to evaluate different NP etiologies and manifestations [276]. Some models study peripheral NP mechanisms and others study central mechanisms.

*Experimental animals.* Experiments were performed on male Wistar rats weighing 180-210 g (model DM) and males and females of outbred mice weighing 20-22 g (neurotoxicity determination) obtained from the vivarium of the Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. All experimental procedures were conducted in accordance with the rules of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" in accordance with the Directive of the Council of the European Union 86/609 of the EEC on November 24, 1986. During experiments, the animals were kept under standard conditions (12 hours light-dark mode and access to water and food ad libitum). All manipulations were made to minimize animal suffering and to reduce the number of animals used.

Drugs and chemicals. Propoxazepam was synthesized according to the method described in [277]. The structure of the substance was determined and approved by a complex of physicochemical methods (IR and mass spectroscopy, as well as X-ray diffraction analysis). Chemical purity was confirmed by elemental analysis (99%).

Sciatic nerve injury model. A peripheral mononeuropathy produced in adult rats by placing loosely constrictive ligatures around the common sciatic nerve. The postoperative behavior of these rats indicated that hyperalgesia, allodynia and, possibly, spontaneous pain (or dysesthesia) produced. Hyperalgesic responses to noxious radiant heat evident on the second postoperative day and lasted for over 2 months. Hyperalgesic responses to chemogenic pain also present [278].

An evaluation of the antinociceptive action of the test Propoxazepam on a model of neuropathic pain was carried out on 50 male Wistar rats weighing 270-310 g. The model of neuropathic pain was reproduced by tying the sciatic nerve at the level of the upper third of the thigh at the level of the popliteal fovea higher than the site of its trifurcation by *n. tibialis*, *n. peroneus* and *n. suralis* [273]. The development of the pathological process lasted 14 days. The degree of hyperalgesia was determined using a dolorimeter (Dolorimeter Baseline, USA) by determining the threshold of pain sensitivity - the minimum pressure on the lower surface of the rat's foot ( $\text{g}/\text{mm}^2$ ), which caused pain in the animal (vocalization and/or withdrawal of the foot). Each animal was given 5 attempts; the threshold value was taken with such a pressure force, which caused a positive response in at least one attempt. The threshold of pain sensitivity was compared on intact and damaged limbs on day 14 after tying (pathology without treatment), as well as on the injured limb after 2 hours (peak of action) after the drug administration. The test compound and the reference drug (ketorolac) were administered intragastrally (as gavage) once at doses of 0.5 and 3 mg/kg. Sciatic nerve ligation in animals caused the development of neuropathic pain syndrome, which manifested itself in behavioral reactions of the rat and lowering the threshold of pain sensitivity by an average of 44-48% (Table 21).

Table 21

*The analgesic effect of Propoxazepam compared with ketorolac under the conditions of their intragastral administration on the model of neuropathic pain in rats ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ , where  $n$  is the number of animals in the experiments)*

Groups	Threshold of pain sensitivity, g/mm <sup>2</sup>				
	Healthy limb	Damaged limb	Changes in the threshold of pain perception *	2 hours after compounds administration	Pain perception threshold changes **
Control	392,4±24,0	390,7±22,4	-0,3±0,7%	392,1±20,5	+0,59±0,8%
Propoxazepam 0,5 mg/kg	434,3±13,4	223,5±20,1	-48,4±4,6%	269,3±19,4	+23,1±5,9%
Ketorolac 0,5 mg/kg	550,0±19,0	287,9±19,85	-47,3±3,9%	355,0±19,5	+24,6±5,2%
Propoxazepam 3 mg/kg	523,6±28,1	295,7±29,9	-44,3±2,9%	532,8±47,1	+82,5±6,1%
Ketorolac 3 mg/kg	547,1±15,1	296,4±19,6	-45,7±3,5%	501,4±34,9	+70,1±6,2%

Notes: Control - sham operated animals that received an equal volume of solvents; \* - regarding healthy limb; \*\* - regarding pathology before administration of compounds

Under these conditions, Propoxazepam showed a distinct dose-dependent analgesic effect, as evidenced by the increase in the pain sensitivity threshold after 2 hours of its intragastral administration. At a dose of 0.5 mg/kg, which was ED<sub>50</sub> (according to preliminary studies), the antinociceptive effect of Propoxazepam was on average 23.1% relative to the intact limb. According to this activity, Propoxazepam practically does not differ from the equimolar dose of ketorolac (+ 24.6%).

In addition [279] Propoxazepam dose increase from 1 to 3 mg/kg was accompanied by a significant increase in its antinociceptive activity: the increase in the threshold of pain sensitivity after 2 hours was + 82.5%, which was bigger than the similar effect of ketorolac at the same dose (+ 70.1%).

*Streptozotocin (STZ)-induced model of diabetic neuropathy.* The STZ-induced rat model which reproduces metabolic lesional mechanisms of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is a commonly used model of DPN [180]. STZ, an alkylating and antimicrobial agent, selectively destroys pancreatic  $\beta$  cells through DNA alkylation. Typically, diabetes can be induced by a single intraperitoneal or intravenous injection of STZ at a relatively high dose. This leads to prolonged hyperglycemia, hypoinsulinemia, and abnormal glucose metabolism, which cause the degeneration of neurons [281]. Decreases in neurotrophic factors occur in STZ-induced diabetic animals, as in patients with diabetic neuropathy, and this, in turn, exacerbates the degeneration of neurons. Slowing of nerve conduction velocity, a conventional electrophysiological parameter that reflects the severity of nerve dysfunction, also occurs in STZ-induced diabetic animals as in patients with diabetic neuropathy. In addition, STZ-induced diabetic rats show neuropathic pain, characterized by mechanical and thermal allodynia, one of the symptoms of diabetic neuropathy. Gabapentin, pregabalin, amitriptyline, mexiletine, and morphine, but not diclofenac, inhibit allodynia in a rodent model of STZ-induced diabetic neuropathy, suggesting that the STZ model is suitable for evaluating the clinical potential of compounds for treating painful diabetic neuropathy [282].

Experimental studies were performed on the following groups of rats:

- group 1. DM without treatment (control);
- group 2. DM + compound I (2 mg/kg), once a day, course administration (within 5 weeks);
- group 3. DM + gabapentin (5 mg/kg) once a day, course administration (within 5 weeks);
- group 4. DM + compound I (2 mg/kg) once at the end of the 6th week (inhibition of pain);
- group 5. CD + gabapentin (5 mg/kg) once at the end of the 6th week (inhibition of pain).

The level of glycaemia was measured using the GluNeo® Lite (Infopia, Korea) blood glucose monitoring system.

The threshold for pain sensitivity (TPS) was analyzed using an dolorimeter (Dolorimeter Baseline, USA), calculating the minimum pressure on the rat's foot ( $\text{g}/\text{mm}^2$ ), which caused pain on the animal (vocalization and/or detachment of the foot). For each animal, the indicator was determined 5 times and the threshold value was the force of pressure that caused a positive response, at least in one attempt. The neuropathy development was considered when the TPS decreased by a statistically significant level relative to the initial value (as a rule, this occurred within 10-14 days). Along with this, we compared body mass, TPS on the limb and glycaemia before the start of the experiment (baseline) and every 7 days during 6 weeks. The test compound and drug of comparison (gabapentin) were administered intraperitoneally in equimolar doses, respectively, 2 and 5 mg/kg.

The treatment of the received data was carried out using statistical methods for evaluating the results of the study, which allow assessing the degree of pharmacological efficacy and neurotoxicity of Propoxazepam. All data are presented as mean  $\pm$  root mean-square deviation. (differences with  $p < 0,05$  were considered statistically significant).

The results of the performed experiments on DM models showed that during the 6 weeks of observation, animals receiving SZT in a dose of 60 mg/kg consumed significantly more water (polydipsia), significantly increased urinary output (polyuria), they were sluggish, poorly fed food, lost weight. During the first two weeks, there were cases of death. In addition, the animals developed polyneuropathy and autotomies, which were manifested by changes in animal nails, interphalangeal joints, and tarsus bones. At the 6th week after diabetes development and treatment with gabapentin or Propoxazepam, animals showed signs of lesion of joints and nails, but the degree of severity was reduced. There was no difference between the two drugs in terms of this indicator.

One of the main diagnostic criteria for DM is determining the level of glycemia. In our study, we found that the concentration of glucose in the blood of animals in the

control group varied within 3.9-4.2 mmol/l. The peak of hyperglycemia occurred in the 1st week of the experiment (see Table 2) when the glucose content increased by 7-7.5 times. Subsequently, a decrease in glucose was observed, however, at the 6<sup>th</sup> week it was approximately 4 times higher than the output value. The indicated indices testify to DM in rats and occurrence of DPN.

Course introduction of investigational drugs, especially Propoxazepam, inhibited the development of hyperglycemia (Table 22).

*Table 22.*

*The hyperglycemia level during continuous Propoxazepam and gabapentin administration in rats after STZ injection (60 mg/kg).*

Group	Output level	1 week	2 week	3 week	4 week	5 week	6 week
Control (without treatment), n=38							
Absolute value (mmol/l)	4,2±0,1	29,9±0,8*	23,2±0,6*	20,7±0,5*	19,8±0,5*	19,9±0,9*	17,0±0,4*
%, Before output level	-	+619,4	+457,3	+397,3	+375,3	+379,2	+308,0
Gabapentin (5 mg/kg intraperitoneally), n=18							
Absolute value (mmol/l)	3,9±0,2	29,3±0,7*	22,3±0,7*	16,5±0,4*/*	12,7±0,4*/*	10,7±0,6*/*	10,6±0,6*/*
%, Before output level	-	+650,9	+469,8	+323,2	+223,9	+173,5	+172,1
Propoxazepam (2 mg/kg intraperitoneally), n=18							
Absolute value (mmol/l)	4,1±0,1	28,7±1,0*	21,0±0,8*	15,4±0,6*/*	11,0±0,4*/*/*	9,9±0,4*/*	7,9±0,7*/*/*/*
%, Before output level	-	+605,3	+415,8	+279,5	+171,3	+144,4	+93,4

Notes:

- 1.\* - significant differences (p <0,05) in compare to the output level
- 2.\*\* - significant differences (p <0,05) in compare to control

3.\*\*\* - significant differences ( $p < 0,05$ ) in compare to gabapentin

Thus, at the 6+ week of Propoxazepam administration, glucose levels in the blood exceeded the output value by only 1,9 times, whereas for gabapentin it was 2,7 times. At the same time, the development of experimental diabetes caused changes in the threshold of pain sensitivity in rats. The statistically probable changes in TPS are registered with us already on the 7th day after the administration of STZ. It was from this period that the investigational drugs began to be administered, and this treatment lasted for 5 weeks. It has been established that in animals with diabetes without correction of drugs, TPS continued to decrease during the entire observation period, and at the 6th week decreased by 69,5% relative to the baseline.

Both drugs showed an analgesic effect, as evidenced by a statistically smaller decrease in TPS in animal groups that were administered daily gabapentin or Propoxazepam. The results presented are presented in Table 23.

In all of the studies, Propoxazepam was more effective than the reference product, but the statistical significance of these differences was achieved within 4-6 weeks of treatment. At the end of the experiment, TPS in the gabapentin group was lower than output level by only 8,0%, while rats treated with Propoxazepam were higher at 9,5% at output value.

*Table 23.*

*The threshold of pain sensitivity during the continuous (course) administration of Propoxazepam or gabapentin in rats after STZ injection (60 mg/kg).*

Group	Вихідний рівень	1 week	2 week	3 week	4 week	5 week	6 week
Control (without treatment), n=38							
Absolute value (g/mm <sup>2</sup> )	624,6 ± 81	497,4±21, 9*	456,4±18, 9*	382,4±14, 3*	302,9±9,5 *	239,9±10, 8*	190,5±10, 9*
%, Before output level	-	-20,4	-26,9	-38,7	-51,5	-61,6	-69,5



Continuation of table 23.

Gabapentin (5 mg/kg intraperitoneally), n=18							
Absolute value (g/mm <sup>2</sup> )	573,9 ± 10,2 **	439,4±14, 0 */**	460,0±14, 1 *	476,7±16,9 */**	501,1±19, 2 */**	520,0±2 0,3 **	527,8±19, 6 **
%, Before output level	-	-23,4	-19,8	-16,9	-12,6	-9,39	-8,03
Propoxazepam (2 mg/kg intraperitoneally), n=18							
Absolute value (g/mm <sup>2</sup> )	579,8 ±11,0 **	432,2 ±16,4 */**	478,9±18, 5 *	524,4±16, 7 **	570,6±21, 2 **/#	587,8±22, 5 **/#	635,0±23, 6 **/#
%, Before output level	-	-25,5	-17,41	-9,55	-1,60	+1,37	+9,51

Notes:

1.\* - significant differences ( $p < 0,05$ ) in compare to the output level

2.\*\* - significant differences ( $p < 0,05$ ) in compare to control

Subsequently, the ability of gabapentin and Propoxazepam to inhibit pain syndrome in animals with diabetic neuropathy with single intraperitoneal injection was investigated. For this purpose, animals with prevailing DM after measurements of the initial TPS index were injected with Propoxazepam, gabapentin, or solvents (control). After 2 hours (peak of the analgesic activity of Propoxazepam according to

our previous studies), the changes in the studied index were evaluated. The results are presented in Table 24.

Table 24.

*Analgesic action of Propoxazepam in compare to gabapentin after their single intraperitoneal administration in the model of diabetich neuropathy in rats (M±m).*

Groups	TPS, g/mm <sup>2</sup>			
	Output level	On 6 <sup>th</sup> week	After 2 hours after the administration of the compounds	% change relative to the indicator of 6 <sup>th</sup> week
Control (DM + solvents) n=11	562,7±29,6	189,1±23,4* (-68,4%)	187,3±24,0*	+0,97%
Gabapentin (5 mg/kg) n=13	612,7±29,9	183,1±19,7* (-70,1%)	243,8±24,9*	+33,2%
Propoxazepam (2 mg/kg) n=14	690,7±29,6	196,4±16,0* (-71,6%)	387,9±30,3 */**/**	+97,4%

Notes:

- 1.\*- statistically significant differences (p <0,05) in compare to control;
2. \*\* - statistically significant differences (p <0,05) in compare to the 6<sup>th</sup> week indicator;
3. \*\*\*- statistically significant differences (p <0,05) with respect to gabapentin;
4. Numbers in brackets indicate the change of the TPS with respect to the output level.

According to the data obtained, at the 6<sup>th</sup> week of the experiment, on the background of the SZT administration, the animals developed pronounced

neuropathy, which was confirmed by a significant drop in TPS (68-71%), as well as other changes (autotomy, etc.). Administration of Propoxazepam (2 mg/kg) showed a significant anti-nociceptive effect: the TPS increased by 97,4% compared to the pre-administration index, while gabapentin in the equimolar dose contributed to an increase of only 33,2% on the average.

Thus, the studies in this section suggest that Propoxazepam slows down the course of pain in the experimental model of the DPN. Propoxazepam (2 mg/kg), as well as gabapentin (5 mg/kg), under course of course of treatment for 5 weeks reduced hyperglycemia, clinical manifestations of polyneuropathy, as well as an analgesic effect, as evidenced by the increase in TPS. At the same time, at all terms of the study, Propoxazepam was more effective than the referent drug, but the statistical significance of these differences were acquired for 4-6 weeks. At the end of the experiment, TPS in the gabapentin group was below the output level of 8,03%, whereas in rats treated with Propoxazepam, it was higher than the output value of 9,5%. Propoxazepam also showed the ability to reduce pain syndrome after single administration in animals with diabetic polyneuropathy, thus exceeding the action of gabapentin threefold. Under these experimental conditions, both drugs practically did not affect the level of glycaemia in animals.

*Testing of Propoxazepam for ulcerogenic side effects.* The disadvantage of most analgesics is the fact that they have ulcerogenic effect that interferes with their long-term use. NSAIDs have been widely used for centuries for the treatment and prevention of various disorders. The therapeutic benefits of NSAIDs include relief of fever, pain, inflammation and depression. Long term use of aspirin, a NSAID, reduces the risk of and mortality of cardiovascular diseases, ischemic stroke, colorectal cancer and myocardial. But, NSAIDs can also increase the risk of developing gastric ulcer, hemorrhagic stroke and GI bleeding [283]. Up to 13% of patients with gastric ulcer are NSAIDs users while gastric ulcer is a risk factor of gastric cancer, and negatively impact the quality of patients' life, the work productivity and medical burden [284]

We have taken into account the possible side reaction (ulcerogenic effect) of the Propoxazepam in experimental animals, expressed in the formation of defects in the mucous membrane of the gastrointestinal tract, or which provokes relapses of an already existing peptic ulcer. The probability of ulcers formation of medicinal origin is especially high during administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs in high doses and in combination with their long-term use in the form of tablets.

We have studied the side effect of Propoxazepam in acute and subchronic experiments. In the first scheme, the Propoxazepam in the form of an aqueous suspension (Tween-80) was administered in rats once intragastrically, which had previously been deprived of food for 16 hours with free access to water. After 3 hours, the animals were euthanized with a cervical dislocation, after opening the abdominal cavity, stomachs were removed and washed in isotonic sodium chloride solution to remove the contents. Damage to the stomach was determined visually. In the second scheme, the compound was administered intragastrically for 4 days, after which the extent of the damaging effect on the stomach was determined, as in the previous experiment.

Evaluation of ulcerogenic action was carried out on a 4-point scale:

0 points - no damage 0.5 points - hyperemia (blood vascular overflow).

1 point - single minor lesions (1-3 point hemorrhages or small ulcers)

2 points - multiple (more than 3) lesions (erosions, pinpoint hemorrhages) or 1 large ulcer

3 points - significant and massive damage (erosion, hemorrhage) of the gastric mucosa of considerable size (diameter up to 4 mm)

4 points - gross injuries (massive hemorrhages, erosions, perforations) that cover the entire surface of the gastric mucosa. The average multiplicity index of damage to the gastric mucosa (the number of ulcers per animal) and the severity of the damage (in points) were determined. Propoxazepam was administered over a wide dose range – in acute studies of 50, 250, 500 and 1000 mg/kg. For the subchronic experiment, the compound was used at a dose of 50 mg/kg. Control animals received equivalent amounts of solvent. To determine the safety of this Propoxazepam a chronic trial

during long-term administration, it was administered to rats for 28 days at a dose close to ED<sub>50</sub> by analgesic action (0.5 mg/kg).

The results of studies of the ulcerogenic effect of Propoxazepamin the acute experiment are shown in Table 25. They showed that the administration of the test compound to a dose-dependent method caused single minor damages to the gastric mucosa, mainly in the form of erosions and spot hemorrhages. The severity of the lesion was 1, and in individual animals 2 points. No animals with heavier lesions of the gastric mucosa were detected. The maximum average score for damage to the gastric mucosa was noted at a dose of 1000 mg / kg and was  $1.3 \pm 0.21$ . Further increase in the dose of the compound was not carried out due to the inability to obtain a proper suspension. The further dose increase wasn't made due to inability to obtain proper suspension. In this way it was not able to calculate the UD<sub>50</sub>.

*Table 25.*

*Ulcerogenic action estimation of Propoxazepam in acute experiment (n=10).*

Dosage, mg/kg	Number of animals with lesions of the gastric mucosa of different degrees				Grade Point Average	The multiplicity of damage
	1 point	2 points	3 points	4 points		
50 mg/kg	3	0	0	0	0,2±0,13	0,5±0,34
250 mg/kg	5	2	0	0	0,8±0,25	0,9±0,31
500 mg/kg	7	3	0	0	1,0±0,21	1,2 ±0,25
1000 mg/kg	8	3	0	0	1,3±0,21	2,0±0,37
Control	0	0	0	0	0	0

Thus, our data showed the absence of damaging effect of Propoxazepam on the gastric mucosa under the given experimental conditions.

We also determined the indicators of gastrototoxicity of gastric mucosa under conditions of repeated intragastral administration (for 4 days at a dose of 50 mg/kg). In a macroscopic examination of the gastric mucosa, an insignificant decrease in the folding of the gastric mucosa and a rather distinct decrease in the amount of mucus were noticed. Evaluation of the ulcerogenic effect of Propoxazepam in the subchronic experiment (n = 10) is shown in Table 26. The calculation of the number and degree of lesions, the results of which are presented in the table, showed that, as in the acute experiment, the lesions of the gastric mucosa in animals corresponded to 1-2 points, deeper or widespread lesions were not revealed. The average severity in this group was  $1.4 \pm 0.27$  points, and the multiplicity was  $1.9 \pm 0.64$  ulcers per animal. This also indicates the absence of a gastrototoxic effect of this compound on the stomach.

*Table 26.*

*Ulcerogenic action estimation of Propoxazepam after its administration to rats during 4 days (n=10).*

Dosage	1 point	2 points	3 points	4 points	Grade Point Average	The multiplicity of damage
50 mg/kg	6	5	0	0	1,4±0,27	1,9±0,64
Control	0	0	0	0	0	0

The data presented indicate that there is no serious damage to the stomach in the test compound, even when administered at very high doses, several orders higher than the average effective doses and were close to the upper limit of admissible doses that can be administered once to rats. Therefore, at the next stage it was expedient to determine the effect of Compound 1 on the stomach after prolonged use (28 days) in an average effective dose of 0.5 mg/kg. Evaluation of the ulcerogenic effect of Propoxazepam (0.5 mg/kg) in the chronic experiment is presented in Table 27.

Table 27

*Ulcerogenic action estimation of Propoxazepam at the dose 0,5 mg/kg in the chronic experiment/*

Dosage, mg/kg	Number of animals with different degrees lesions of the gastric mucosa				Grade Point Average	The multiplicity of damage
	1 point	2 points	3 points	4 points		
0,5 mg/kg (n=14)	4	1	0	0	0,4±0,17	0,5±0,23
Control (n=10)	0	0	0	0	0	0

The results showed that the 28-day intragastral administration of Propoxazepam at an average effective dose of 0.5 mg/kg had no negative effect on the gastric mucosa. Of the 14 animals in the experimental group, only in 4 were observed single superficial injuries, which can be estimated at 1 point. In one rat 2 points ulcer was detected. In this group, the multiplicity of lesions was  $0.5 \pm 0.23$ , and the mean score was  $0.4 \pm 0.17$ .

Therefore, in our article the mechanisms and antinociceptive effects of a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist, 7-bromo-5-(*o*-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one (Propoxazepam) were studied on animal models of acute and chronic pain and compared to the antinociceptive profiles of gabapentin and ketorolac. Streptozotocin-induced diabetes rat model (SPZ) and sciatic nerve injury (SNI)-induced hyperalgesia in rats. Propoxazepam (3 mg/kg) produced statistically significant analgesic effect compared to the control and ketorolac values after acute application in TFT and SNI-induced hyperalgesia in rats. Propoxazepam (2 mg/kg) in compare to gabapentin (5 mg/kg) in greater degree after both acute single and chronic administrations produced analgesic action in SPZ-diabetic rats.

In addition were studied changes in the gastric mucous under the acute, subchronic and chronic conditions after introduction of Proxazepam. It has been established that Propoxazepam does not exhibit a damaging effect on the stomach in

the conditions of acute (3 hours after, 50, 250, 500 and 1000 mg/kg perorally), as well as subacute (within 4 days, 50 mg/kg perorally) and chronic (within 28 days, 0,5 mg/kg perorally) administration, and also does not change the dietary behavior and general activity of animals, which is confirmation of harmlessness of this compound, in particular, on the gastrointestinal tract.

The promising antinociceptive activity of Propoxazepam without negative effect on the gastric mucosa indicates that it merits further preclinical and possible clinical investigation in neuropathic pain.

## **9.2 Трехмерная реконструкция и виртуальная эндоскопия злокачественных опухолей гортаноглотки и гортани**

Гортань и гортаноглотка по частоте поражения занимают одну из ведущих патологий шеи и по частоте встречаемости занимают 5-е место в СНГ и составляют от 5,5 до 7,5% больных на 100000 человек. Причём до настоящего времени у 70% пациентов, заболевших раком гортани, метастазы выявляются в III-IV стадиях заболевания, где по частоте развития метастазы составляют от 40-60 % случаев. Попытки улучшить эту статистику не увенчались успехом.

Выбор адекватного метода диагностики рака гортани определяется целым комплексом, включая локализацию опухоли, её объем, распространение, форму роста и степень её злокачественности.

Поэтому, все попытки улучшить методологические подходы своевременной диагностики заболевания являются оправданными и все усилия специалистов должны быть направлены на усовершенствование методов диагностики.

Вопрос использования спиральной компьютерной томографии, в частности виртуальной эндоскопии в клинической практике остаётся открытым до настоящего времени. Объясняется это рядом причин: отсутствием фундаментальных научных исследований, проведённых в специализированных лечебных учреждениях.



Имеющиеся сообщения в СНГ и других странах представили значительный интерес, но не до конца раскрыли возможности реконструктивной и виртуальной ларингоскопии (Becker, Kurt, 2001; Васильев, 2005; Кожанов, Сдвижков, Юдин, Сологубова, Васильев, Кушхов, 2006; Юдин, Сдвижков, Васильев, Кожанов, 2007; Соколов, Шавладзе, Пилипюк, Евчев и др., 2009; Соколов, Евчев, Варешкина, 2010; Соколов, Шавладзе и др., 2011).

Целью данной работы явилась разработка методических приемов при проведении спиральной компьютерной томографии, включая использование трехмерной реконструкции и виртуальной эндоскопии при подозрении на злокачественные опухоли гортаноглотки и гортани.

Сравнение возможностей спиральной компьютерной томографии и виртуальной эндоскопии у больных раком гортаноглотки и гортани было выполнено на основе оценки собственных результатов обследования более чем у 469 пациентов. Была изучена эффективность различных методов исследования, начиная от стандартных и заканчивая МСКТ и МРТ. Это позволило более объективно оценить возможности вышепредлагаемых методик. Обследования пациентов с подозрением на рак проводилось с использованием 64-х срезового КТ Toshiba, Япония, укомплектованного рабочей станцией VITREA-2, Vital Images Inc., США. С помощью специального компьютерного обеспечения анализировались и обобщались тысячи срезов, которые воспроизводились на экране монитора. При этом использовались различные опции: алгоритм проекции оттенённых поверхностей SSD (Shaded Surface Display), алгоритм представления объема (VRT) с узким диапазоном КТ-чисел, алгоритм проекций максимальной интенсивности MIP (Maximum Intensity Projection), алгоритм многоплоскостной объемной реформации MPR (Multi Planar Volum Reformatting), программный пакет Navigator, включающий программу «пути пролета» (flight path), который позволяет получать подобно эндоскопическому исследованию внутренний рельеф гортаноглотки и гортани. Виртуальная эндоскопия позволила проходить навигатору (курсору) сквозь

резко выраженное сужение, характеризующее наличие инфильтрации или объемного образования.

Мы оптимизировали ряд протоколов, приблизив их к проводимой клинической практике: оптимизировались углы наклона гентри и углы просмотра в диапазоне от 45 до 120 градусов, проводилось изменение ширины окна, необходимых для изучения костей и хряща и пр.

У всех обследованных нами больных обнаружена злокачественная опухоль гортани, гортаноглотки, определена распространенность процесса, установлена стадия заболевания.

Диагноз у большинства пациентов был подтвержден патогистологическим изучением удалённого новообразования. У большинства оперированных больных макроструктура опухоли сопоставлялась с изображениями, полученными при виртуальной эндоскопии. *Рак гортаноглотки.* Распознавание на ранних стадиях затруднительно из-за особенностей места их первичного возникновения и подслизистого распространения. Чаще всего это опухоли грушевидных синусов, опухоли задней стенки, опухоли позадиперстневидной области. Эндофитный рост опухоли диагностировался на основании инфильтрации стенок гортаноглотки, грушевидных синусов, распространение на связочный аппарат. Экзофитная опухоль определялась в виде объемного образования, вдающегося в просвет гортаноглотки со стенозированием нижележащих отделов. Важными моментами оценки рака гортаноглотки в диагностическом изображении являются: объем опухоли, вовлечение в процесс грушевидных синусов, инвазия хрящей, инвазия превертебральных мышц. Распознавание рака гортаноглотки на ранних стадиях крайне затруднительно из-за особенностей места их первичного возникновения и подслизистого распространения. Экзофитный рост опухоли диагностировался на основании распространения опухоли на связочный аппарат (рис.14).

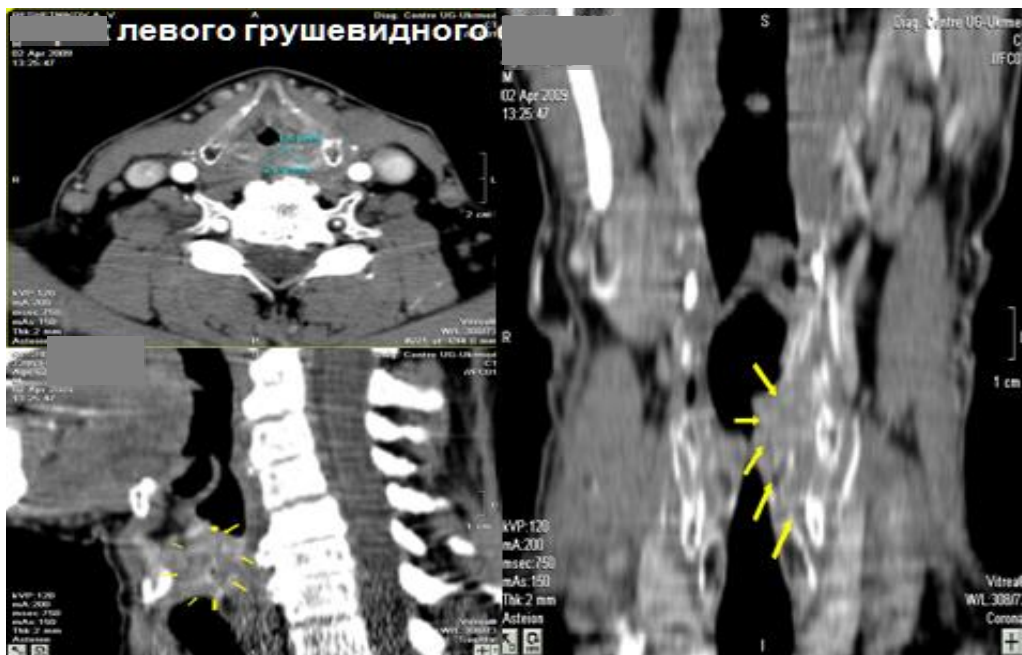


Рисунок 14. Экзофитная опухоль определяется в виде объёмного образования, вдающегося в просвет гортаноглотки со стенозированием нижележащих отделов.



Рисунок 15. Опухоль гортаноглотки с поражением грушевидного синуса и распространением в околожелудочковое и позадиперстневидное пространство.

При эндофитных формах часто возникали затруднения из-за сложности их дифференциации с воспалительными процессами, которые часто сопровождали опухоли. В таких случаях мы прибегали к внутривенным контрастированиям. Вводился визипак-340 или омнипак (~70-100мл). В артериальную фазу отмечалось накопление опухолью контраста, а при некротизации опухоли его накопление определялось на периферии, вокруг некротизированных участков (рис.15).

Контрастирование также позволяло выявлять лимфоузлы, которые на КТ-срезах выглядели более овальными по сравнению с округлыми, более контрастными сосудами, практически не накапливающими контраст (рис.16).

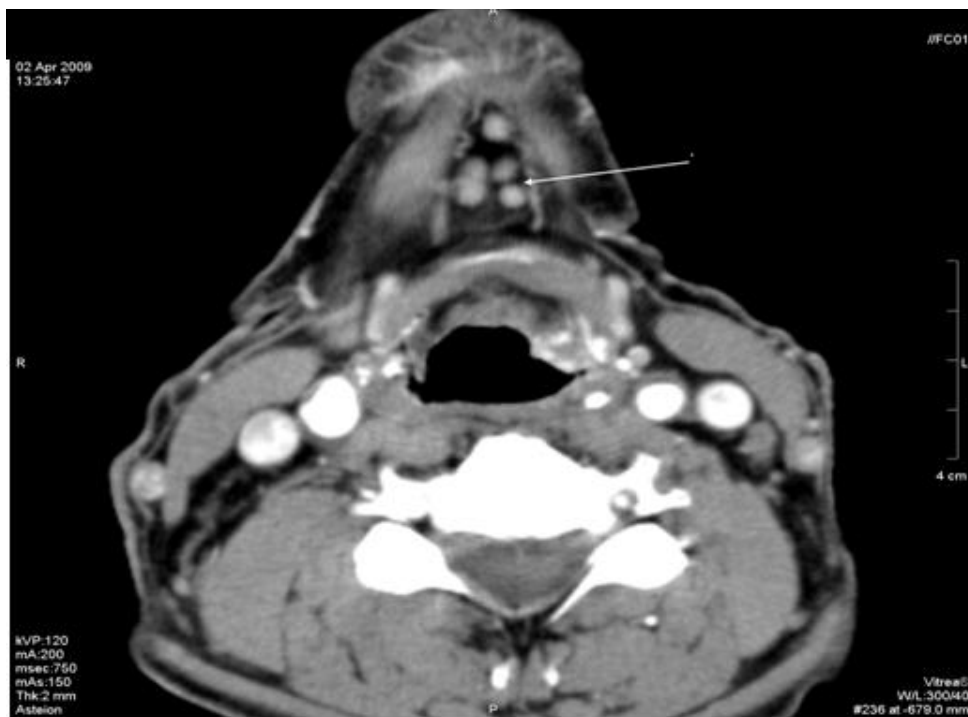


Рисунок 16. Лимфоузлы на КТ-срезах выглядят более овальными по сравнению с округлыми, более контрастными сосудами.

*Рак гортани* подразделяется на: рак верхнего отдела (надсвязочного пространства); рак среднего отдела (связочного пространства); рак подсвязочного пространства.

Рак надсвязочного отдела гортани характеризуется при КТ как новообразование надгортанника с распространением на черпало-надгортанные складки, распространением процесса на грушевидный синус и преднадгортанное пространство.

Вследствие подслизистого роста опухоли обычно распознаются в далеко зашедшей стадии и требуют особого внимания для своего выявления, определения распространенности с целью решения вопроса хирургического, химиотерапевтического лечения или лучевой терапии.

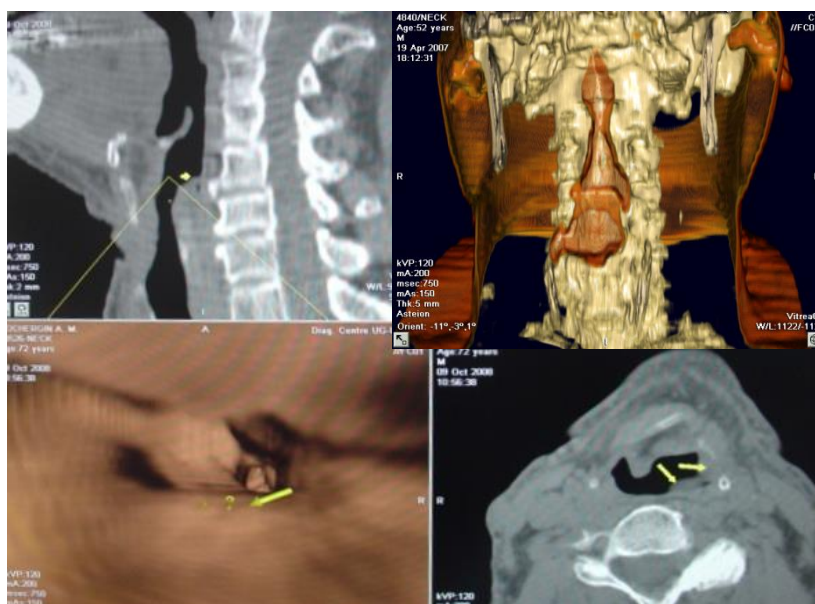


Рисунок 17. Рак надсвязочного отдела гортани с прорастанием в гортаноглотку.

При раке надсвязочного отдела гортани при КТ определяются умеренное увеличение масс, инвазирующих надгортанник с распространением на черпало-надгортанные складки. В ряде случаев наблюдается прорастание опухоли из вестибулярной складки в гортаноглотку. Распространение рака может происходить не только по горизонтали, но и на голосовые складки. При раке надсвязочного отдела гортани при МСКТ определяются умеренное увеличение масс, инвазирующих надгортанник с распространением на черпало-надгортанные складки (рис.4).. При внутривенном усилении отмечается повышение плотности опухолевой ткани до 60-80 ед. Хаунсфилда. При

использовании МРТ определяется низкий сигнал при T1, увеличение сигнала при T2, и при введении контраста определяется гетерогенное повышение контрастности.

Дифференциальную диагностику следует проводить между ревматоидным артритом, ларингоцеле, саркоидозом, аденоидной кистой, хондросаркомой, аденоидной кистовидной карциномой. МСКТ более предпочтительна для выявления образования этой зоны, позволяет также определить стадию образования. При проведении МСКТ рекомендуется использование мультипланарной реконструкции и все вышеперечисленные опции. Мы использовали 2 протокола МСКТ исследования: 1) аксиальный скан от нижней челюсти до ключицы с введением максимального количества контраста (в основном 100 мл), толщина среза при этом должна составлять 3 мм; 2) от подъязычной кости до перстневидного хряща.

Рак связочного отдела гортани это уровень истинных голосовых связок. Опухоль возникает на поверхности слизистой истинной голосовой связки и чаще всего имеет инфильтрирующий рост, реже опухоль представлена в виде экзофитных масс (рис. 18).

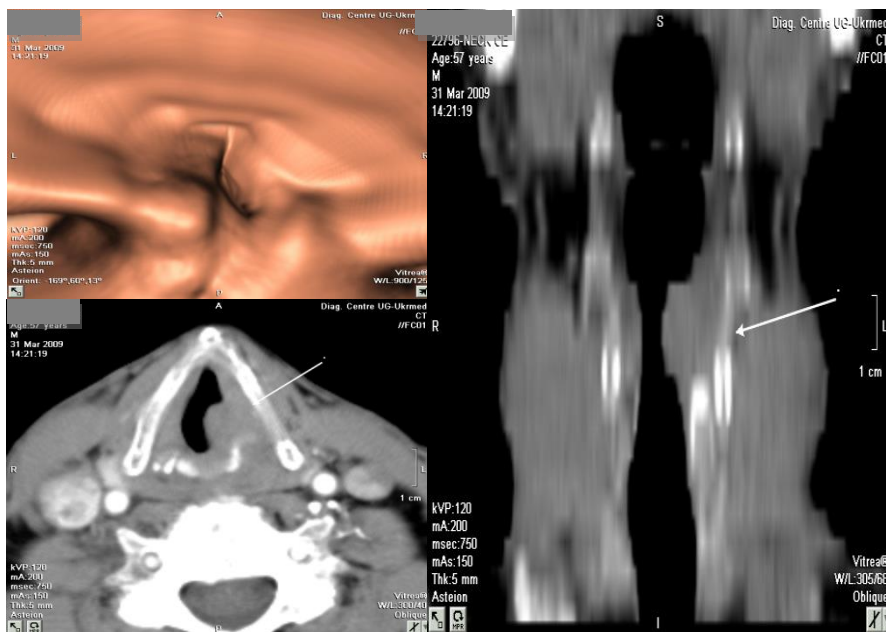


Рисунок 18. Опухоль связочного отдела гортани в виде экзофитных масс.

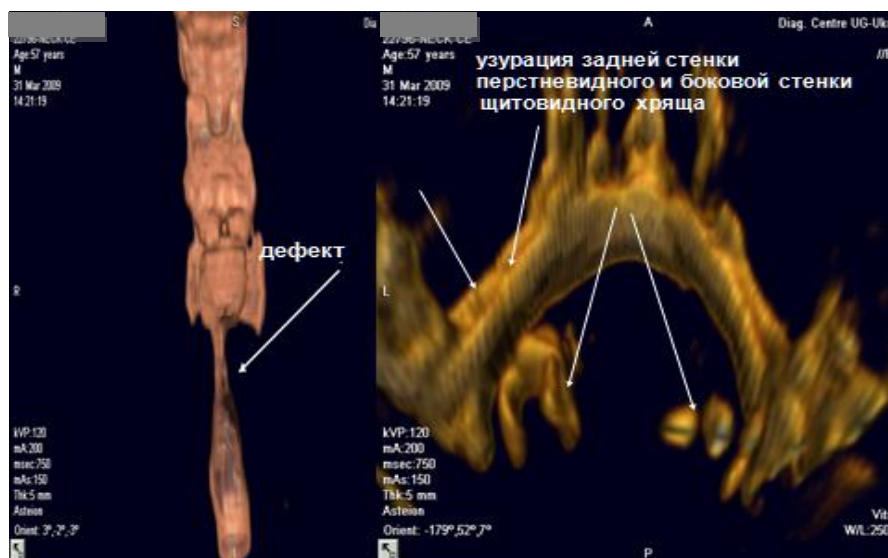


Рисунок 19. Опухоль вызывает узурацию задней стенки гортани и боковой стенки щитовидного хряща.

Следует отметить, что 95% злокачественных опухолей принадлежит карциноме гортани, из них в 60% случаев поражаются голосовые связки. Гортань очень богата лимфатической системой и метастазирование при раке связочного пространства наблюдается в 35% случаев.

МСКТ позволяет определить стадию заболевания: T1 – лимитированное поражение связок с нормальной их подвижностью, T2 – распространение опухоли в надсвязочное или подсвязочное пространство с ограничением подвижности голосовых связок, T3 – ограниченное движение голосовых связок, T4 – инвазия хрящей, экстрагортанное распространение в мягкие ткани.

Распространение опухолей связочного пространства происходит чаще всего к передней комиссуре, кзади к черпаловидным или перстневидным хрящам, книзу в подсвязочное пространство, кверху в надглоточное или параглоточное пространство.

При раке связочного отдела гортани определяется увеличение в объеме голосовых складок, инфильтрация жировой клетчатки, деструкция хрящей гортани. Виртуальная эндоскопия выявляла асимметрию гортани и бугристость поверхности поражения (рис.20).

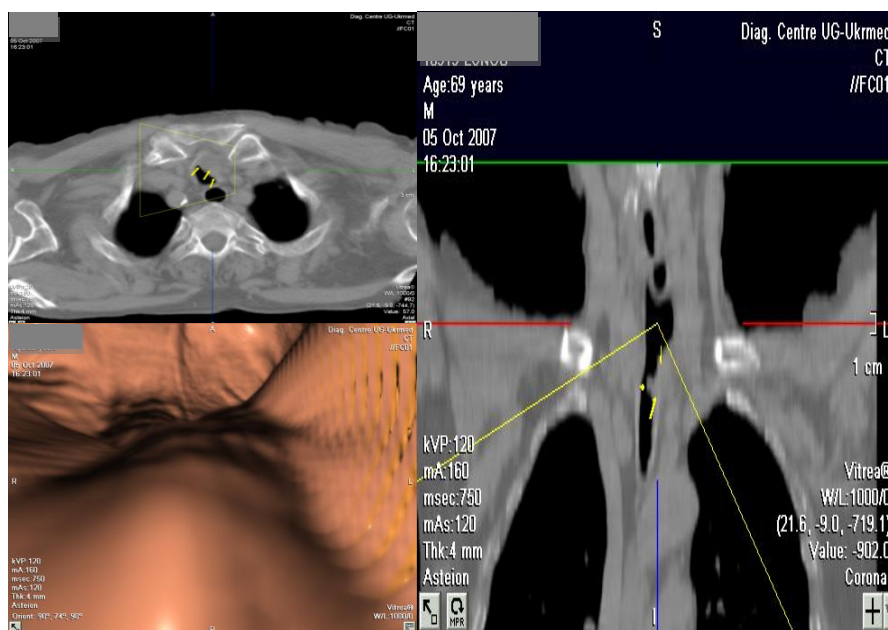


Рисунок 20. Опухоль гортани. Виртуальная эндоскопия выявила асимметрию гортани и бугристость поверхности поражения.

При обычном стандартном томографическом обследовании на томограммах видна асимметричная мягкотканная ткань на мягком рентгеновском снимке шеи. При МСКТ также определяется ассимметричная мягкотканная ткань над истинными голосовыми связками. Реже выявляется экзофитный компонент опухоли. При раке гортанных желудочков нередко встречается инвазия внутренней надхрящницы щитовидного хряща. При этом следует отметить, что опухоли, первично возникшие в желудочках гортани, распространяются подслизисто, что затрудняет их диагностику и выбор метода лечения. Дифференциальная диагностика такая же, как и при раке надсвязочного пространства: ревматоидный артрит голосовых связок, саркоидоз гортани, хондросаркома, аденоидная кистозная карцинома.

Прогноз хороший, если опухоль выявляется на ранней стадии, 5-ти летняя выживаемость составляет 75%. Лечение при маленьких опухолях проводится с помощью лазерохирургии или с помощью гамматерапии. Ларинготомия используется при прорастании опухоли в супраглотку с фиксацией голосовых



связок. При больших опухолях проводится лучевая терапия или тотальная ларинготомия с частичной резекцией шеи.

Опухоль подвязочного пространства характеризуется возникновением рака на слизистой оболочке в любой части подвязочного пространства гортани (рис. 21).

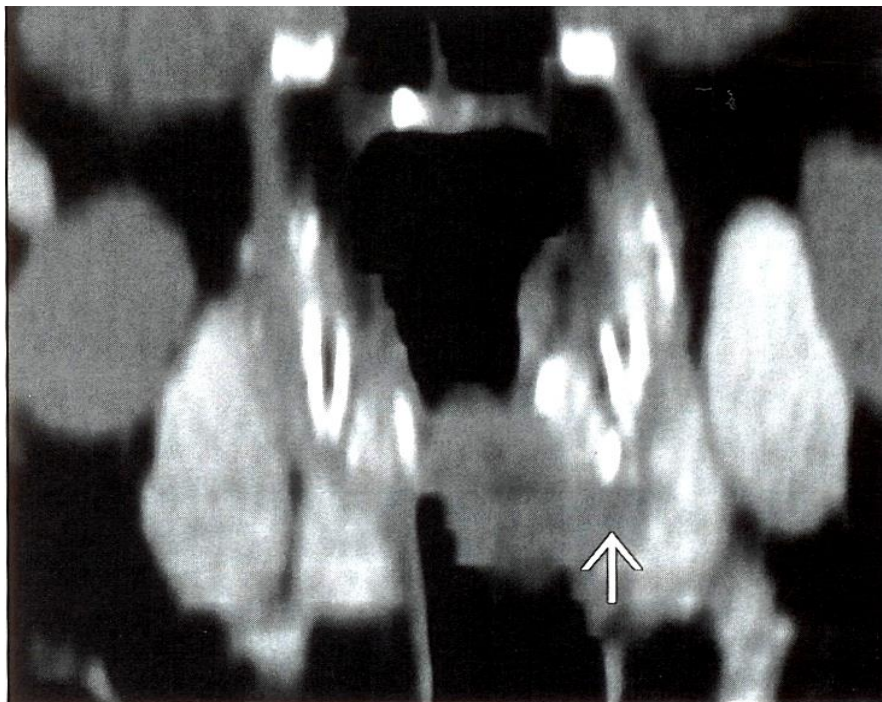


Рисунок 21. Опухоль подвязочного отдела гортани. Опухоль представлена в виде экзофитного компонента.

Опухолевая инфильтрация идет от нижней границы голосовой связки к нижнему краю перстневидного хряща. Опухоль может распространяться кпереди через перстневиднощитовидную мембрану в щитовидную железу, кзади в перстневидный хрящ и пищевод и ниже в просвет трахеи и хрящевые кольца. Чёткие границы поражения опухоли часто отсутствуют. В 90% случаев при данной локализации рака наблюдается инфильтративно-язвенная форма роста опухоли, реже – протекать в виде экзофита. Проведение ларингоскопии и обычного томографического обследования затруднительно, что обусловлено подслизистым ростом раковой опухоли. МСКТ обладает значительными преимуществами при выявлении данной патологии. При раке подвязочного

отдела гортани определяется обширное распространение процесса на прилежащие органы (щитовидная железа) и мягкие ткани шеи, деструкция хрящей гортани и стенозирование. Кроме того МСКТ позволяла выявлять метастазирование процесса в регионарные и отдаленные лимфоузлы, выявлять рецидивирование опухоли, проводить оценку эффективности проведения химио- или лучевой терапии.

Использование трехмерной реконструкции и виртуальной эндоскопии рака гортаноглотки и гортани методом мультиспиральной компьютерной томографии даёт возможность определить анатомо-топографические особенности исследуемого участка, уточнить локализацию опухоли, форму, размер, объем опухоли, определить состояние костных, хрящевых и мягких тканевых структур, определить эффективность проводимой терапии, определить вовлечение в процесс лимфоузлов.

Чувствительность МСКТ в определении инвазии в окружающее пространство составляет 98%, специфичность - 82%. Этот метод может стать «золотым стандартом» в обследовании больных раком гортани и гортаноглотки.

## SECTION 10

### DISEASES

#### 10.1 Modern methods of diagnosis and prognosis of urothelial bladder cancer

Анемічний синдром є одним із частих ускладнень при онкологічних і онкогематологічних захворюваннях [285, 246]. Він виникає як внаслідок виникнення, розвитку і прогресування пухлинного процесу, так і цитостатичної і/або променевої терапії, що застосовується для лікування онкологічних захворювань, наявності явищ гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, каскаду порушень регулювання обміну заліза в організмі пацієнта, ключовою ланкою якого наразі вважають зміни синтезу гепсидину [287, 288]. Такий вид анемії отримав назву анемії злякисного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубрикації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0. Причини виникнення АЗН можуть бути різні, але найсуттєвішими вважають наявність неопластичного процесу, зменшення числа еритроїдних клітин–попередниць (ЕКП) у кістковому мозку (КМ), погіршення їх чутливості до проліферативних сигналів, наявність інтеркурентних інфекцій, аутоімунного гемолізу, виникнення функціонального дефіциту заліза [289]. Вважають, що суттєвою ланкою в патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на КМ цитостатичних препаратів [285, 290].

Рак сечового міхура (РСМ) входить до десяти найпоширеніших злякисних новоутворень, а з огляду тільки на пухлини сечовидільної системи, то за поширеністю він поступається тільки раку передміхурової залози [291].

Уротеліальний РСМ (УРСМ) є найпоширенішою непластичною формою даного органа і у відсотковому відношенні сягає до 90 %. У трьох четвертих випадків УРСМ виявляють на стадіях T<sub>a</sub> і T<sub>1</sub> (неінвазивні стадії), але як відмічають клініцисти, результати проведеного лікування на неінвазивних

стадіях не завжди дають очікувані результати. Для діагностики і прогнозу існує значна кількість методів і алгоритмів, але вони потребують подальшого удосконалення [291, 293-295].

Усі сучасні методи діагностики УРСМ, відповідно до методик їх проведення, поділяють на неінвазивні (трансабдомінальна ультрасонографія, яку часто поєднують із оглядовою рентгенографією малої миски і внутрішньовенною орографією, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, цитологічне дослідження сечі, визначення показника експресії онкомаркерів у біологічних рідинах) і інвазивні (цистоскопія і трансуретральна резекція – в обох випадках біопсій ний матеріал підлягає гістологічному дослідженню, а при трансуретральній резекції при не інвазійних стадіях і радикальне вилучення маси пухлини [291]. Стандартним же методом діагностики УРСМ наразі є цитологічне дослідження сечі, результати якого обов'язково порівнюють із даними решти досліджень. При низько диференційованих пухлинах і Tis чутливість методу досягає відповідно 70-77 і 92-94 % [291]. Необхідно звернути увагу, що для високо- і помірно диференційованих пухлинах специфічність і чутливість методу цитологічного дослідження сечі є нижчою 50 %, що зменшує його значимість [290].

Імуногістохімічний (ІГХ) метод дослідження об'єднує як первинну оцінку пухлини, так і її гістологічну належність, дає можливість у подальшому прогнозувати виникнення рецидивів і метастазів, що відбивається на тактиці і виборі подальшого лікування [294]. Метод ІГХ базується на визначенні рівня експресії (кількісна і якісна оцінка фарбованих клітин) різних онкомаркерів, що дозволяє визначити ступінь цитогенетичних порушень.

Залежно від молекулярно-біологічного значення всі онкомаркери поділяють на онкофетальні, гормональні, ферменти і рецептори. Така класифікація є зручною для розуміння процесів, що відбуваються в клітинах на молекулярному рівні [293, 295, 296]. Для визначення гістологічної належності пухлини використовують діагностичні маркери, а для визначення ступеню вірогідності подальшого її метастазування, рецидиву і прогресії розроблено

прогностичні маркери [297]. Дотепер розроблено понад 200 онкомаркерів, але в повсякденній практиці використовується не більше 30 [298]. Для надійності і достовірності рекомендують комплекс онкомаркерів, але наразі не існує чіткої прогностичної панелі рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я [299].

Антионкоген p53 в нормі відповідає за апоптоз клітини через регулювання активності системи ферментів каспаз. У разі мутації p53 його функція повністю порушується і він починає інгібувати апоптоз клітин [300]. Доведено, що посилена експресія p53 чітко корелює із ступенем інвазії УРСМ [301]. Іншими дослідниками продемонстровано, у разі посилена експресія p53 одночасно поєднується із посиленою експресією p16, то в декілька разів збільшується ризик виникнення рецидиву пухлини [302].

Про глибину інвазії УРСМ судять і по підвищеній експресії маркера проліферації Ki67, особливо така інформація є корисною на ранніх стадіях розвитку непластичного процесу. Застосовують і поєднане дослідження стану експресії Ki67 та p27 або Ki67 та p53, і у разі виявлення підвищеного їх рівня – прогнозують можливість рецидиву і зменшення ступеню диференціювання пухлинних клітин при УРСМ [303-305].

До ушкодження матриксу клітин, насамперед, протеогліканів, колагену, еластину тощо і підвищенню його проникливості для малігнізованих клітин, інвазії і подальшого метастазування, сприяють речовини із групи матриксних колагеназ. Гіперпродукція матриксних колагеназ властива для багатьох злоякісних пухлин, але досліджень у напрямку їх вивчення при УРСМ мало і вони еkleктичні, немає спільної думки дослідників щодо ступеня взаємозв'язку їх експресії і рівнем диференціювання пухлини [306-308].

Щодо експресії епідермального фактору росту (ЕФР), то вона властива як не малігнізованим, так і злоякісним епітеліальним клітинам пухлин. ЕФР бере участь у диференціюванні клітин і регулює ріст клітин. Установлено, що на неінвазивних стадіях розвитку УРСМ підвищена експресія ЕФР не

спостерігається, тому в диференційній діагностиці із доброякісними пухлинами показник його експресії не використовують.

УРСМ є гетерогенним захворюванням, тому для сучасної його діагностики, диференційованих підходів до лікування, прогнозування можливої відповіді пухлини на проведене лікування цитостатичними препаратами, необхідна оптимізація вже існуючих методів діагностики, лікування і прогнозування його перебігу із одночасним пошуком нових.

Впродовж останніх років здійснюються спроби пошуку додаткових чинників, кількісні або якісні зміни яких можуть бути використані з метою поліпшення діагностики та прогнозування перебігу УРСМ та визначення ролі АЗН як прогностичного чинника при означеному захворюванні.

## SECTION 11

### MORPHOLOGY

#### 11.1 Platelets: structure and function

Тромбоцити - це високо спеціалізовані без'ядерні клітини крові, що мають форму гладеньких округлих дисків і утворюються в кістковому мозку із мегакаріоцитів і потім поступають в периферичний кровообіг [315, 329, 330]. Тривалість їх життя складає 7-10 діб. У здорової людини вміст тромбоцитів в периферичній крові, в середньому, складає  $(250000 \pm 40000)$  в  $1 \text{ мм}^3$ , при коливанні від 150000 до 400000 в  $1 \text{ мм}^3$  (підрахунок на автоматичних аналізаторах – норма 150000 – 400000 в  $1 \text{ мм}^3$ , підрахунок за допомогою лічильної камери - 180000 – 320000 в  $1 \text{ мм}^3$ ). За нормальних фізіологічних умов кількість тромбоцитів в крові може коливатись залежно від фізичного навантаження, гормонального фону, вживання їжі, часу доби, тощо. Наприклад, у жінок кількість тромбоцитів коливається залежно від фази менструального циклу, максимально знижуючись в перші дні місячних (на 20 - 50 %). При рівні тромбоцитів нижче норми може спостерігатись кровоточивість [310 – 312, 335].

Як вже зазначали, тромбоцити є без'ядерними фрагментами мегакаріоцитів. Переважна більшість біохімічних і функціональних властивостей тромбоцитів детерміновано мегакаріоцитами і визначається ступенем їх зрілості [316, 317, 319]. Підтримання сталої кількості тромбоцитів відбувається завдяки існуванню певного балансу між тромбоцитопоезом і процесами деградації цих клітин [330]. Детермінування мегакаріоцитарного шляху розвитку гемопоетичних клітин відбувається на ранніх стадіях. Ще на стадії плюрипотентних стовбурових клітин з'являється пул, що експресує тромбоцит специфічний ген фактора Віллебранда і відповідає проліферацією на дію тромбопоетину. Насадки цих клітин і утворюють мегакаріоцитарну лінію гемопоезу [330, 331, 334].

Головним фізіологічним ростовим фактором, що регулює мегакаріоцитопоез та продукцію тромбоцитів, є тромбopoетин. Циркулюючий тромбopoетин внаслідок взаємодії з рецептором c-Mpl, індукує проліферацію і дозрівання попередників мегакаріоцитів, інтенсивність яких залежить від його концентрації. Вказаний рецептор індукує аутофосфорилляцію JAK2, яка надалі фосфорилує декілька субстратних речовин, що призводить до активації низки сигнальних шляхів, насамперед, мітогенактивованої протеїнкінази, фосфоінозитол-3 кінази та трансдуктора сигналів активатора трансдукції. Результатом указаних процесів є індукція факторів транскрипції, що призводить до проліферації та дозрівання мегакаріоцитів [322, 334].

Синтез тромбopoетину відбувається в печінці, нирках, кістковому мозку. Його рівень регулюється за рахунок адсорбції на тромбоцитах. Тому у фізіологічних умовах при збільшенні кількості тромбоцитів рівень тромбopoетину зменшується, а при зменшенні відбувається зворотній процес. Останнім часом доведено про молекулярний механізм регуляції синтезу тромбopoетину, що відбувається шляхом взаємодії тромбоцитів із рецепторами гепатоцитів. Крім тромбopoетину, на формування тромбоцитів впливають ряд інших факторів росту, включаючи IL-3, IL-6, IL-11, гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор та інші [330, 326, 333].

Тромбоцити формуються в цитоплазмі мегакаріоцитів, попередниками яких є мегакаріобласти і промегакаріоцити. На стадії мегакаріоцита клітина втрачає базofilію цитоплазми, набуває червонувато - бузкового забарвлення і в ній з'являється виразна азурофільна зернистість (зернистість Шрідде). Тромбоцити відшнуровуються в синусоїдах кісткового мозку і потрапляють в кровообіг. Утворення тромбоцитів продовжується до тих пір, поки від мегакаріоцита не залишається ядро з вузьким вінчиком із новоутворених тромбоцитів. Після цього ядро руйнується з розпадом на окремі фрагменти. В периферичному кровотоці тромбоцити мають колоподібну форму з гладенькою поверхнею. Активовані тромбоцити представлені зіркоподібними формами з ниткоподібними відгалуженнями - псевдоподіями. В тромбоциті виділяють



чотири зони: глікокаликс (надмембранний прошарок), мембрану, гель-зону (матрикс) і зону органел. Тромбоцити містять 71% протеїнів, 12% ліпоїдів і 5,5% неорганічних решток [311, 316, 318, 319].

В периферичній крові тромбоцити знаходяться в циркуляції – 67 %, решта пристінково в судинах та в депо.

При аналізі тромбоцитарної формули (кількісного складу різних форм тромбоцитів в периферичній крові) здорових людей прийнято виділяти наступні форми тромбоцитів: юні (діаметр 3-5 мкм) – 0 – 0,8 %; зрілі (діаметр 2-4 мкм) – 90 – 95 %; старі (діаметр 0,5-2 мкм) – 2,2 – 5,6 %; форми подразнення (дрібні, гігантські, ланцюжково подібні, хвостаті тощо) – 0,8 – 2,3 %; дегенеративні (не містять або мають комочкоподібний темно-фіолетовий або пилеподібний грануломер) – 0 – 0,2 %; вакуолізовані (містять вакуолізований грануломер) – 0 % [320].

Збільшення юних форм свідчить про посилення регенераторної функції кісткового мозку і можуть спостерігатися після кровотечі, гемолітичних кризів, післяпологовому і післяопераційному періодах, при ремісії імунної тромбоцитопенічної пурпури, лейкеміях. Підвищення кількості старих і дегенеративних форм властиве для спадкових і симптоматичних тромбоцитопатій, злоякісних захворювань. Форми подразнення з'являються при тромбоцитопатіях, хронічному мієлолейкозі, тромбоцитемії, справжній поліцитемії [309, 311, 315, 317, 323-325, 327-327].

Підрахунок кількості тромбоцитів в периферичній крові здійснюють переважно трьома методами: в рахунковій камері із використанням фазово-контрастного пристрою; фарбованих мазках крові за Фонію; за допомогою гематологічних аналізаторів. За допомогою сучасних гематологічних аналізаторів можна отримати наступні тромбоцитарні параметри: PLT (platelet) – кількість тромбоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ); MPV (mean platelet volume) фл – середній об'єм тромбоцитів; PDW (platelet distribution width), % - ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом; PCT (platelet crit), % - тромбокрит; IPF (immature

platelet fraction), % - фракція незрілих тромбоцитів; MPC (mean platelet component) – середній тромбоцитарний компонент; тромбоцитарна гістограма.

PLT (platelet) – кількість тромбоцитів в периферичній крові. Нормальна кількість сприяє їх повноцінному функціонуванню, необхідному для утворення тромбоцитарного і фібринового тромбів.

MPV (mean platelet volume) в нормі становить 7,4 – 10,4 фл і знаходиться у зворотній залежності від показника PLT. Показник MPV має тенденцію до збільшення з віком. У дітей віком від 1 до 5 років він дорівнює 8,6 – 8,9 фл, а у людей старших 70 років – 9,5 – 10,6 фл. Також має місце і залежність даного показника від статі – у чоловіків MPV вищий, ніж у жінок. Аналізувати значення MPV необхідно разом із оцінкою тромбоцитарної гістограми.

Збільшення MPV і одночасне зрушення гістограми вправо свідчить про омолодження пула тромбоцитів або про дистромбоцитоз (ІТП, таласемія, цукровий діабет, гіпертиреоз, хронічна обструктивна хвороба легень, сепсис, пре еклампсія вагітних, анемії з порушенням синтезу ДНК і РНК, перед пологовий період, тромбоцитопатії). Показник MPV може збільшуватись при зловживанні алкоголем і тютюнопалінні.

Зменшення MPV і одночасне зрушення гістограми вліво характерно для апластичної анемії, цирозу печінки, симптоматичних тромбоцитозів, стану після міелосупресивної терапії. Зменшення даного показника спостерігають після спленектомії і при синдромі Віскота-Олдрича.

Транзиторна макротромбоцитемія (зниження MPV і одночасне зрушення гістограми вправо) описана у осіб, що постійно працюють на асфальтуванні доріг, з ракетним паливом. Крупні тромбоцити з аномальною морфологією можуть з'являтися при мієлопроліферативних захворюваннях.

PDW (platelet distribution width) – ширина варіації тромбоцитів за об'ємом – показник, що кількісно відображає гетерогенність популяції тромбоцитів за розмірами (ступінь анізоцитозу тромбоцитів). В нормі цей показник становить 10 – 20 %.

PDW знаходиться у зворотній залежності від кількості тромбоцитів і періоду їх життя. Збільшення PDW із одночасним зменшенням показника MPV свідчить про переважання мікро тромбоцитів серед загальної їх популяції (пригнічення тромбоцитопоезу). Поєднання підвищеного PDW із одночасним збільшенням MPV є ознакою посиленої продукції макротромбоцитів. Одночасна присутність в крові макро- і мікро форм тромбоцитів призводить до збільшення показника PDW, а показник MPV може залишатися в межах нормальних значень.

PCT (platelet crit) – є параметром, що відображає процент тромбоцитарної маси в об'ємі крові. В нормі PCT становить 0,15 – 0,40 %. Даний показник вважають більш інформативним для прогнозування ризику виникнення кровотечі, ніж PLT. У здорової людини показник PCT стабільний. При зменшенні показника PLT посилюється тромбоцитопоез і в циркуляторне русло надходять новоутворені молоді макротромбоцити, і, відповідно, збільшується показник MPV. А при збільшенні показника PLT зменшується продукція тромбоцитів, спостерігають зменшення їх макроформ і зниження MPV. При порушенні рівноваги між PLT і MPV спостерігається зрушення PCT. Зменшення PCT супроводжується патологією первинного гемостазу і ризику виникнення кровотеч. Підвищення PCT сприяє агрегації тромбоцитів, що підвищує ризик виникнення тромбозів.

IPF (immature platelet fraction) в нормі становить 1,0 – 10,3 % і відображає стан тромбоцитопоезу. IPF підвищується при ДВЗ-синдромі, ІТП, регенерації кісткового мозку після хіміотерапії.

MPC (mean platelet component) – параметр, що характеризує щільність і гранулярність тромбоцитів. В нормі становить  $259,0 \pm 6,6$ .

Тромбоцитарна гістограма в нормі характеризується унімодальністю і асиметричністю. Нормальна тромбоцитарна гістограма повинна починатися із базової лінії в області значень менше 2 фл і закінчуватися в зоні 20-30 фл. Наявність в пробі макро- або мікро- форм тромбоцитів, шизоцитів, мікроцитів, фрагментів лейкоцитів змінює форму тромбоцитарної гістограми.

Слід пам'ятати, що для дослідження параметрів тромбоцитів беруть венозну (а не капілярну) кров, оскільки можливе потрапляння в пробу великої кількості міжтканинної рідини (тканинного тромбопластину) і може виникати спонтанна агрегація тромбоцитів, що негативно відіб'ється на результатах дослідження.

Слід уникати гемолізу в пробах для дослідження, оскільки гемолізовані зразки крові містять струму еритроцитів, що призводить до завищення показника PLT. Не рекомендують при взятті проб для досліджень застосовувати як антикоагулянти гепарин або цитрат, оскільки відмічається агрегація тромбоцитів, що призводить до зниження показника PLT.

У деяких пацієнтів при застосуванні як антикоагулянту ЕДТА може спостерігатися спонтанна агрегація тромбоцитів, ЕДТА-залежна псевдотромбоцитопенія (імунного генезу) і тромбоцитарний «сателізм» - прилипання тромбоцитів до лейкоцитів. В таких випадках підрахунки тромбоцитів рекомендують проводити при взятті крові з цитратом натрію.

Автоматизоване дослідження крові необхідно проводити в проміжку від 0 - 5 хв або через 1 год і пізніше після взяття крові. В проміжку між 5 хв до 1 год відбувається тимчасова агрегація тромбоцитів, що може призвести до зниження їх кількості в пробі.

Слід пам'ятати, що тромбоцити в гематологічних аналізаторах розпізнаються не за морфологічними ознаками, а за розмірами (2 – 20 фл), тому будь яка частинка такої ж величини (мікроцити, шизоцити, фрагменти цитоплазми лейкоцитів) будуть розпізнаватися як тромбоцит.

При аглютинації або агрегації еритроцитів тромбоцити можуть опинятися в середині агрегатів, що призведе до зниження показника PLT. Якщо на тромбоцитарній гістограмі спостерігаються чисельні піки – слід подумати про агрегацію тромбоцитів.

Якщо правий відрізок тромбоцитарної гістограми не залишається завищеним, через що вона не досягає ізолінії до точки, що відповідає значенню 20 фл – це може свідчити про присутність мікроцитів або тромбоцитів, що

злиплися (під дією ЕДТА). Якщо тромбоцитарна гістограма не витягнута вправо, а має неправильну форму, а кількість тромбоцитів менше  $10,0 \times 10^9/\text{л}$ , то означене може свідчити про те, що апарат не підрахував показник PLT.

Гематологічні аналізатори дозволяють не тільки автоматизувати процес підрахунку тромбоцитів, підвищити ефективність праці в лабораторіях і покращити якість і точність досліджень, а і отримати додаткові високоінформативні характеристики тромбоцитарної ланки гемопоезу. При аналізі параметрів тромбоцитів необхідно враховувати можливі причини хибних результатів. В таких випадках слід проводити підрахунок кількості тромбоцитів у камері Горяєва або в мазках крові по Фонію. При виявленні патологічної тромбоцитарної гістограми слід аналізувати фарбований мазок крові, що дозволить професійно прокоментувати і інтерпретувати отримані результати.

Тромбоцити мають подвійну фосфоліпідну мембрану, в яку вмонтовані рецепторні глікопротеїни, що взаємодіють із стимуляторами адгезії і агрегації. Внутрішній шар фосфоліпідів виконує функцію підтримання стабільності мембрани, коли клітина знаходиться в неактивному стані. До мембрани тромбоцита прилягає глікокалікс - аморфний білковий прошарок, який має товщину 15-20 нм та містить ряд білків і факторів згортання крові [333, 334]. Під час активації на поверхні з'являються амінофосфоліпіди, які при взаємодії з АТФ-залежними ферментами запускають каскади коагуляції. Останні вивільнюються тромбоцитами в місцях зупинки кровотечі. Цитоплазматична мембрана тромбоцитів утворює чисельні канали, які проникають всередину, що робить тромбоцит схожим на губку [318, 319]. Із внутрішніх органел тромбоцитів в функціональному відношенні найважливішими є велика кількість мітохондрій і система мікротрубочок та гранулярний комплекс. В лізосомальних гранулах містяться фосфатази, арилсульфатази, кислі гідролази [312, 316]. Мікротрубочки містять білок, що схожий на актоміозин та здатний скорочуватись. Гранулярний комплекс цитоплазми тромбоцитів забезпечує гемостатичну функцію тромбоцитів [326]. Серед гранул різноманітної

структури, форми та розміру важливими є безбілкові гранули високої щільності, що містять АТФ, АДФ, катехоламіни, серотонін і інші речовини, необхідні для забезпечення гемостатичних ефектів та білкові альфа - гранули, до складу яких входять бета - тромбoglobулін, антигепариновий (IV пластинчатий) фактор, фактор Віллебранда, фібриноген, фактор V згортання, ростовий фактор, тощо. При активації тромбоцитів вміст цих гранул вивільняється із клітин і відіграє важливу роль в процесі агрегації і утворення в пошкоджених судинах гемостатичного згустка. За станів, що супроводжуються якісними дефектами тромбоцитів - тромбоцитопатіях, чисельні різновиди кровоточивості обумовлені відсутністю або порушенням реакції вивільнення вмісту гранул. Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів в значній мірі залежить від транспортування іонів кальцію в ці клітини, а також від утворення із мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти та циклічних похідних простагландинів. При цьому в тромбоцитах, утворюється потужний стимулятор агрегації та ангіоспазму - тромбоксан А<sub>2</sub>, а в ендотеліальних клітинах - простациклін. При ушкодженні ендотелію, в ньому починають переважати процеси утворення тромбоксану. Дисбаланс співвідношення тромбоксан/простациклін різко посилює агрегацію тромбоцитів і стимулює вивільнення вмісту гранул. Основними стимуляторами адгезивно - агрегаційної функції тромбоцитів є турбулентний рух крові в зоні ушкодження або стенозування судин, колаген, АДФ, адреналін, серотонін, тромбоксан А<sub>2</sub>. Головним кофактором адгезії тромбоцитів до субендотелія є фактор Віллебранда - глікопротеїн, що входить до складу комплексу фактора VIII. Існують цілий ряд білків і пептидів плазми, які можуть бути кофакторами, або, навпаки інгібіторами агрегації. Процеси агрегації перебігають за участю іонів кальцію та магнію. Тромбоцити беруть участь у всіх фазах гемостатичного процесу. Останніми досягненнями гемостазіології є виявлення окремих тромбоцитарних факторів, які чітко відрізняються за своїми функціями. На сьогодні є достатньо добре вивченими є 11 ендогенних факторів тромбоцитів,

які позначають арабськими цифрами на відміну від факторів плазми крові, які позначають римською нумерацією [309, 316, 318].

Фактор 1 тромбоцитів прискорює утворення тромбіну із протромбіна, приймає участь в утворенні протромбінази, вступаючи у взаємодію з фактором X плазми, фосфоліпідом та кальцієм. Фактор 1 є стабільним, знаходиться в неактивному стані. Для активізації необхідні сліди тромбіна.

Фактор 2 - акцелератор тромбіна - прискорює реакцію перетворення фібриногена в фібрин.

Фактор 3 тромбоцитів - тромбоцитарний тромбопластін є ліпопротеїдом, який необхідний для ендogenous утворення протромбінази. Протромбіназа сприяє перетворенню протромбіна в тромбін. Активність фактора 3 проявляється тільки при зміні проникливості мембран або ушкодженні тромбоцитів. Інтактні тромбоцити мають низьку тромбопластичну активність. Фактор 3 виділяється при агрегації тромбоцитів, причому агрегація і вивільнення фактора 3 ідуть паралельно, але незалежно один від одного. Процес утворення протромбінази за наявності фактора 3 тромбоцитів є доволі складним і здійснюється за участю іонів кальцію, факторів V, VIII, IX, X, XI та XII плазми крові.

В тромбоцитах останнім часом виявлені ще дві сполуки, які відрізняються від фактора 3, але за активністю наближаються до тканинного тромбопластіна. Для проявів одного із них є необхідним фактор XII, а для іншого - фактор XI. Існує думка, що названі сполуки вступають в реакцію утворення протромбінази на більш ранніх етапах, ніж фактор 3 тромбоцитів.

Фактор 4 - антигепариновий має виразні антигепаринові властивості. Антигепаринову активність мають не тільки ушкоджені, але і інтактні тромбоцити. Окрім здатності зв'язувати гепарин, фактор 4 тромбоцитів має антиплазмінну дію, здатний різко збільшувати проникливість судинної стінки. Вивільненню фактора 4 із тромбоцитів сприяє тромбін і, частково, фактор Хагемана. Фізіологічна роль антигепаринового фактора тромбоцитів до кінця не є визначеною. Не виключають, що фактор 4 разом з фібриногеном або

продуктами його розщеплення відіграє роль посередника в агрегації тромбоцитів.

Фактор 5 - аглютинабельний - за властивостями подібний до фібриногена плазми, міститься як всередині так і на поверхні тромбоцитів. Із тромбоцитів виділяють дві фракції фібриногена: адсорбовану (фібриноген із плазми) та таку, що екстрагується (інтратромбоцитарний фібриноген). Обміну між фібриногеном плазми та інтратромбоцитарним фібриногеном не існує. Останній стає надбанням тромбоцитів при їх відшнуруванні від мегакаріоцитів. Фібриноген плазми адсорбується на поверхні тромбоцитів і має вплив на стан проникливості тромбоцитарних мембран. Схожість фактора 5 тромбоцитів із фібриногеном плазми полягає в тому, що обидва згортаються фібрином, але вони не є ідентичними, відрізняються за будовою та властивостями. Фактор 5 активно вивільняється із тромбоцитів під впливом тромбіна, приймає участь в агрегації тромбоцитів і сприяє утворенню стійкого тромба.

Фактор 6 - антифібринолітичний фактор (антиплазмін). Виділяють як адсорбований так і власний ендогенний антиплазмін.

Фактор 7 тромбоцитів - антитромбопластичний фактор, основна функція якого полягає у гальмуванні утворення активної протромбінази, та перетворенні протромбіна в тромбін. За присутності гепарина антикоагулянтна дія антитромбопластичного фактора посилюється.

Фактор 8 - ретрактозим, фактор який забезпечує стягування країв рани, після зупинки кровотечі викликає ретракцію згустка крові. Для здійснення ретракції необхідна наявність фібриногена, іонів кальцію, глюкози та факторів тромбоцитів.

Фактор 9 тромбоцитів - серотонін, є судиннозвужуючим фактором. Тромбоцити збагачуються серотоніном, в основному, при проходженні крові через судини травного тракту, де містяться клітини ентерохромафінної системи, що є основними продуцентами серотоніну. Серотонін виділяється із тромбоцитів під час їх агрегації, в той же час він сам є активним ініціатором їх агрегації. Серотонін має нейромодулюючу дію, змінює артеріальний тиск



завдяки вазоактивним ефектам, нормалізує ретракцію кров'яного згустка при тромбоцитопеніях, є антагоністом гепарину, прискорює перехід фібриногена в фібрин, впливає на перебіг алергічних реакцій, проникливість біологічних мембран, тощо.

Фактор 10 тромбоцитів - фібринстабілізуючий фактор, який за властивостями нагадує фактор XII, приймає участь в утворенні щільного згустка крові.

Фактор 12 є фактором адгезії тромбоцитів (АДФ, аденозиндифосфат), який при екзоцитозі на поверхню тромбоцитів сприяє їх склеюванню між собою та адгезії тромбоцитів до ушкодженої стінки судини.

Крім наведених, тромбоцити містять і інші фактори, завдячуючи наявності яких вони беруть участь у процесах згортання крові, але місце і роль їх до кінця не встановлені. На поверхні тромбоцитів можуть адсорбуватись різні плазменні фактори згортання крові і фібринолізу - протромбін, тромбопластин, конвертин, плазміноген, фактори VIII, IX, X, XI, XII тощо. Названі речовини беруть участь в ущільненні і консолідації пластиночного тромба, утворюють плазматичну атмосферу тромбоцитів [7-11, 14-20, 23].

Наведені дані свідчать про значущу роль тромбоцитів у процесах згортання крові і зупинки кровотечі. Звісно, тромбоцити виконують цілу низку функцій, однак гемостатичній належить провідна роль. Іншими функціями є прискорення репарації тканин, стимуляція фагоцитарної та кілерної активності лейкоцитів, секреція цитокінів – регуляторів імунної відповіді, участь у неспецифічному імунітеті [312, 316, 318, 332].

Різноплановість функцій тромбоцитів забезпечується їх оптимальними розмірами – 2 – 4 мкм, унікальною здатністю до адгезії, агрегації, синтезу і дегрануляції цілої низки речовин, що беруть участь у регулюванні і реалізації практично всіх ланок гемостазу. Залежно від дії того чи іншого агента вони по різному відповідають на здатність до адгезії і агрегації. До індукторів (агоністів) агрегації тромбоцитів відносять: колаген, тромбін, аденозинтрифосфорну кислоту (АТФ), серотонін, адреналін, вазопресин тощо, а

до інгібіторів – простагліцин (PG<sub>2</sub>), простагліцин D, аденозин, оксид азоту (NO). Свої функції тромбоцити реалізують як рецепторно-опосередкованими механізмами (на їх поверхні розміщені відповідні рецептори-глікопротеїди (GP) до чисельних речовин, через які реалізуються їх адгезивні, агрегаційні і інші функції), так і синтезом і кумуляцією в їх гранулярному апараті і секрецією через реакцію вивільнення ряду речовин. Із альфа-гранул вивільняються: антигепариновий чинник, бета-тромбоглобулін (інгібітор синтезу простагліцину ендотеліоцитами), акселератор-глобулін, тромбоцитарний фактор росту (стимулятор проліферації фібробластів і ендотеліоцитів), фібронектин (відповідає за прикріплення тромбу на пошкодженій поверхні) тощо. Мембрана альфа-гранул містить рецептор GMP140 (CD62P) – стабілізатор агрегації після реакції вивільнення. Із бета-гранул вивільняються АТФ, АДФ, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, серотонін, анти плазмін, адреналін, гістамін. Свої функції тромбоцити реалізують також здатністю до піноцитозу, фагоцитозу і лізису фагоцитованого матеріалу. Завдяки наявності в цитоплазмі тромбоцитів тромбостеніна (скоротливого білка з яким пов'язують реакції вивільнення), можливі зміни форми тромбоцита в процесі агрегації та ретракція (ущільнення) гемостатичного згустка, а фосфоліпіди цитомембрани, зокрема, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламід і інші значно прискорюють активацію чинників згортання крові через утворення із ними комплексів. У реалізації гемостатичних функцій тромбоцитів важливе значення належить похідним арахідонової кислоти – циклічним простагліцинам, зокрема простагліцину і тромбоксану A<sub>2</sub>. [326].

Важливими для виконання функцій тромбоцитів є наявність на їх поверхні мембранних рецепторів. Завдячуючи мембранним молекулярним комплексам відбувається взаємодія тромбоцитів між собою, лейкоцитами, клітинами ендотелію судин та факторами згортання. Рецептори тромбоцитів можуть бути класифіковані за структурно-функціональними властивостями на наступні групи: інтегрини (рецептор колагену GP Ia/IIa, молекула міжклітинної адгезії ICAM-2, маркер активації тромбоцитів – комплекс GP IIb/IIIa (CD41/CD61);

рецептори, що багаті на лейцин (комплекс глікопротеїнів GP Іb/ІХ/V (CD42); селектини (маркер активації CD42P); тетраспаніни (маркер активації тромбоцитів *in vivo* LAMP-3 (CD63); трансмембранні рецептори АДФ та тромбіну; рецептори простагландину та тромбоксану А2 (ТхА2/PGH2); ліпідні рецептори; рецептори суперродини імуноглобулінів; тирозинкіназні рецептори, що включають рецептори ростових факторів, зокрема тромбопоетину, гормонів, цитокінів та інших сигнальних молекул [313, 314].

Одним із важливих для виконання функції тромбоцитів є комплекс трансмембранних протеїнів GP Іb/ІХ/V (CD42). Головна функція його – забезпечення адгезії активованих тромбіном тромбоцитів до колагену стінки в умовах великої швидкості крові, що спостерігається в артеріях і артеріолах. Складовою частиною цього комплексу є протеїн GP Іb (CD42b), який часто використовують як маркер тромбоцитів при цитофлуориметричних дослідженнях [313, 314, 333, 334].

Кількість тромбоцитів в стані фізіологічної рівноваги підтримується на відносно сталому рівні. Кількість тромбоцитів в периферичній крові може зменшуватися при масивній інфузійній терапії, масивній крововтраті, перерозподілі тромбоцитів при спленомегалії, порушенні їх утворення при апластичній анемії, мієлодиспластичному синдромі, лейкемії, мієлокарцинозі, цитостатичній і променевої терапії, вітамін-В<sub>12</sub>-дефіцитній і фолієво дефіцитній анеміях, внаслідок посиленого руйнування та споживання тромбоцитів при імунних тромбоцитопеніях, тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі, прийомі медикаментів, дисемінованому внутрішньо судинному згортанні крові (ДВЗ-синдром), еклампсії, злоякісних новоутвореннях [310, 321, 322, 332]. Розрізняють чотири ступені важкості тромбоцитопенії (табл.23).

## **11.2 Innovative model for studying the features of hormono-poietic cells functioning based on characteristics of different aspects in their activity (as exemplified by follicular thyrocytes)**

Medical science at the present stage of its development needs a radical update of the methodological and procedural framework: empirical data obtained using even the most modern research methods can no longer answer the correct requirements for their comprehensive generalization [328]. Updating and enriching the arsenal of scientific methods requires the development of new concepts and, consequently, fields of research. At the same time, a number of medical and medico-social issues need urgent attention, as they cannot be removed from the agenda due to their importance and remain relevant. Such problems include pathology of the thyroid gland (TG). The main reason for this is the importance of the thyroid gland for the body: through its hormones, the thyroid gland is involved in almost all vital functions [329].

The possibility of realizing various effects of thyroid hormones (TH) is due to the presence of receptors to them in the cells of the vast majority of tissues, the points of TH application being the nucleus and mitochondria. It has been established that TH activate protein synthesis. This largely determine their influence on the processes of tissue growth and differentiation, as well as the activity of procoagulant and fibrinolytic systems. Liponeogenesis, lipolysis and the use of lipids as energy sources depend on TH activity. Thyroid hormones affect the course of all parts of carbohydrate metabolism, most aspects of the minerals and vitamins metabolism, the rate of oxygen consumption and the course of basic biochemical processes. In addition, because mitochondria have receptors for thyroid hormones, TH are able to modulate calorigenesis, particularly in brown adipose tissue. To some extent, the thyroid gland can be considered a moderator of other endocrine glands functioning: almost all of them through functional links (hypothalamic-pituitary-thyroid, adreno-thyroid, gonadal-thyroid axes) are linked with the thyroid gland.

TH are especially important for the normal development of the fetus, in particular its nervous system: they affect the formation of myelin, as well as

determine the development and differentiation of certain neurons populations. The ability of TH to influence the growth and myelination of axons, synapses formation, regulation of neurally mediated processes, etc. provides their comprehensive effect on the nervous system, and therefore makes them extremely important not only in the antenatal period but also for intellectual activity in the postnatal period. It is established that fluctuations in the TH content in the blood are accompanied by neuropsychiatric, cognitive, behavioral and motor disorders.

Thus, the thyroid gland as an organ, and its hormones as its influence implementers are important for the body's adaptation to life in changing conditions. However, the gland itself is very sensitive to any external influences. Natural dyslementoses, imbalance of nutrients and vitamins, occurrence of heavy metals, radioactive elements, various organic pollutants (bisphenol A, dioxins, polybrominated diphenyl ethers, pesticides, insecticides, etc.) into food significantly impair the function of the gland. This allows a number of researchers to consider morpho-functional changes in the thyroid gland as a marker of the environmental status. Growing anthropogenic and technogenic pollution of the environment has led to the fact that thyroid pathology firmly occupies the second place among endocrine diseases. Taken together, this significantly increases the requirements for the study of patterns and features of changes in the state of the thyroid gland under the influence of various factors.

At present, the research arsenal of scientists contains a large number of biochemical, histological, histochemical, electron microscopic and other methods to determine the state of the thyroid gland. At the same time, reseachers are even more close to the conclusion that obtaining the integrative knowledge of the TG activity laws is only possible with the involvement of mathematical technologies [330, 336]. In addition, a generalized study of any biological structure (and the thyroid gland as well) can only be representative if it is performed at different levels of the organizational hierarchy: organelle-cellular, tissue-organ, system-somatic levels [331]. In this aspect, the use of adequate mathematical technologies to study various aspects of thyroid gland's function is timely and has good prospects.

Given that the basic level of any tissue organization is a cell, and the correct analysis and interpretation of the cells morphological studies results is only possible taking into account their function, we proposed an innovative approach to the study of thyroid gland's function and generally to any hormonopoietic cells study, based on studying morpho-functional changes that occur when the cell is exposed to influence.

In this case, the activity of cells of the hormonopoietic series can be represented as occurring in four fields: 1) hormone synthesis, 2) hormone secretion, 3) hormone transport to the intraorganic microcapillary bed, 4) energy supply of these processes. We designate each of the specified fields of cell activity as "capability" which is performed by specialized organelles. As a cybernetic structure, the cell has different clusters of organelles – sets of ultrastructures with certain specific fields of activity. We designate such cell clusters as "capability profiles". To ensure functional reliability, capability profiles are predominantly multicomponent, i.e. they consist of several ultrastructures whose activities are interconnected and complementary. In this aspect, we pay attention to the topographic arrangement of the organelles, which ensures their link for better performance of the functional task [332].

We believe that the *synthetic capability profile* of the hormonopoietic cell is represented by the rough endoplasmic reticulum, the Golgi apparatus, ribosomes located in the cytoplasm (free ribosomes) and on the substructures of the rough endoplasmic reticulum; the electron density of the cytoplasm reflects the intensity of the synthetic processes that occur in the cell (tab.28).

*Table 28.*  
*Profile of follicular thyrocytes synthetic capability*

Ultrastructural element	Studied feature of the ultrastructural element	Status of the studied ultrastructural element feature	Symbol legend of the studied ultrastructural element feature
1	2	3	4
Cytoplasm	electron density	insignificant	B <sub>1</sub>
		moderate	B <sub>2</sub>
		significant	B <sub>3</sub>

1	2	3	4
Rough endoplasmic reticulum (rough ER)	structure	constricted	J <sub>1</sub>
		normal	J <sub>2</sub>
		increased	J <sub>3</sub>
	number of membrane bound ribosomes	reduced	J <sub>4</sub>
		moderate	J <sub>5</sub>
		increased	J <sub>6</sub>
Free ribosomes and polysomes	number	reduced	K <sub>1</sub>
		moderate	K <sub>2</sub>
		increased	K <sub>3</sub>
Golgi apparatus	structure	constricted	L <sub>1</sub>
		normal	L <sub>2</sub>
		expanded	L <sub>3</sub>

The *profile of secretory capability* is represented by lysosomes and secretory granules; in certain cases, for example in thyroid gland's follicular thyrocytes, microvilli of the apical cytoplasmic membrane of the thyrocyte and the electron density of the intrafollicular colloid are added to this list (tab.29).

Table 29.

*Profile of follicular thyrocytes secretory capability*

Ultrastructural element	Studied feature of the ultrastructural element	Status of the studied ultrastructural element feature	Symbol legend of the studied ultrastructural element feature
1	2	3	4
Intrafollicular colloid	electron density	insignificant	E <sub>1</sub>
		moderate	E <sub>2</sub>
		significant	E <sub>3</sub>
Microvilli of the apical cytoplasmic membrane	quantity	insignificant	H <sub>1</sub>
		moderate	H <sub>2</sub>
		significant	H <sub>3</sub>
	density of location, length	insignificant	H <sub>4</sub>
		moderate	H <sub>5</sub>
		significant	H <sub>6</sub>
Lysosomes	quantity	insignificant	G <sub>1</sub>
		moderate	G <sub>2</sub>
		significant	G <sub>3</sub>
	size	small	G <sub>4</sub>
		medium	G <sub>5</sub>
		big	G <sub>6</sub>
	electron density	insignificant	G <sub>7</sub>
		moderate	G <sub>8</sub>
		significant	G <sub>9</sub>
Secretory granules	quantity	insignificant	M <sub>1</sub>
		moderate	M <sub>2</sub>
		significant	M <sub>3</sub>
	electron density	insignificant	M <sub>4</sub>
		moderate	M <sub>5</sub>
		significant	M <sub>6</sub>

Continuation of table 29.

Secretory granules	allocation	apical pole	M <sub>7</sub>
		along the whole cell	M <sub>8</sub>
	topographic connection with lysosomes	absent	M <sub>9</sub>
		present	M <sub>10</sub>

The *transport capability profile* is characterized by pericapillary space, microcapillary bed endothelial cells, the basal cytoplasmic membrane of the hormonopoietic cell (tab.30).

Table 30.

*Profile of follicular thyrocytes transport capability*

Ultrastructural element	Studied feature of the ultrastructural element	Status of the studied ultrastructural element feature	Symbol legend of the studied ultrastructural element feature
Basal cytoplasmic membrane	folding	insignificant	P <sub>1</sub>
		moderate	P <sub>2</sub>
		significant	P <sub>3</sub>
Perycapillary space	width	insignificant	Q <sub>1</sub>
		moderate	Q <sub>2</sub>
		significant	Q <sub>3</sub>
	additional inclusions	absent	Q <sub>4</sub>
		present	Q <sub>5</sub>
Endotheliocytes	morpho-functional state	hypotrophic	R <sub>1</sub>
		normal	R <sub>2</sub>
		hypertrophic	R <sub>3</sub>
	pseudopodiae	insignificant	R <sub>4</sub>
		moderate	R <sub>5</sub>
		significant	R <sub>6</sub>
Microcapillary bed	morpho-functional state	no findings (normal)	S <sub>1</sub>
		stasis phenomena	S <sub>2</sub>
		presence of erythrocytes	S <sub>3</sub>
		thrombosis phenomena	S <sub>4</sub>
		presence of mast cells	S <sub>5</sub>
		presence of fibrin strands	S <sub>6</sub>

The *energy capability profile* is characterized by mitochondriae (tab.31).

Table 31.

*Profile of follicular thyrocytes energy capability*

Ultrastructural element	Studied feature of the ultrastructural element	Status of the studied ultrastructural element feature	Symbol legend of the studied ultrastructural element feature
1	2	3	4
Mitochondriae	number	insignificant	N <sub>1</sub>
		moderate	N <sub>2</sub>
		significant	N <sub>3</sub>
	shape	round	N <sub>4</sub>
		ovoid	N <sub>5</sub>
		rod-shaped	N <sub>6</sub>
		branching	N <sub>7</sub>



*Continuation of table 31.*

1	2	3	4
Mitochondriae	size	small	N <sub>8</sub>
		medium	N <sub>9</sub>
		big	N <sub>10</sub>
	topographic connection with rough ER and Golgi apparatus	absent	N <sub>11</sub>
		present	N <sub>12</sub>
	degenerative changes	absent	N <sub>13</sub>
present		N <sub>14</sub>	
Mitochondrial cristae	shape delineation	blurred	N <sub>15</sub>
		distinct	N <sub>16</sub>
	number of ribosomes	absent	N <sub>17</sub>
		insignificant	N <sub>18</sub>
		moderate	N <sub>19</sub>
		significant	N <sub>20</sub>
Mitochondrial matrix	structure	homogeneous	N <sub>21</sub>
		granular	N <sub>22</sub>
	electron density	insignificant	N <sub>23</sub>
		moderate	N <sub>24</sub>
		significant	N <sub>25</sub>

Ultrathin (4–6 μm) sections of the studied hormonal tissue, made by routine methods of electron microscopic examination, are to be studied. After visual inspection and clarification of the histological picture, we begin its in-depth study. Our proposed combination of traditional and modern mathematical methods is innovative. We apply the principle of the phase interval, the essence of which lies in mathematic determination of the Euclidean distance between two points of multidimensional space. Determination of the ultrastructure actual state is achieved by comparing it with the state of similar ultrastructures in two diametrically opposed controls, which are these structures in the norm and in the studied pathology [333]. Based on the principles of Fuzzy logic, the number and state of each ultrastructure of the studied possibility profile are ranked within «little — moderate — much» [334]. After that, they are assigned the appropriate symbol and a digital assessment is performed according to the manifestations severity (tab.32).

Thus, there is a transformation of qualitative and binary information about the cell state into quantitative information, which in the future in compliance with the requirements of mathematical statistics will be averaged to determine the arithmetic

mean and its standard error ( $M \pm m$ ). The obtained digital indices can be used as a primary material for creating databases or for mathematical transformations while performing an in-depth study.

Table 32.

*Scale of the evaluation of the features severity in the analysis of electronograms*

Feature severity degree	Graphic symbol	Numerical assessment	
		(points)	(percentage)
feature absent	-	0	0
weak	+	1	25
moderate	++	2	50
significant	+++	3	75
maximal	++++	4	100

Note. 0 points – state of unattended pathology under study ("disease"); 4 points – state of the studied pathology complete absence ("health").

The use of the *correlation analysis* method is informative and promising [335]. Applying the well-known Pearson's formula followed by the *Chaddock scale*, the strength and direction of the traced correlations are established. The most significant are *direct very strong* ( $0,91 < r_{xy} < 1,0$ ) and *direct strong* ( $0,71 < r_{xy} < 0,9$ ) correlations; in their absence, *direct visible* ( $0,51 < r_{xy} < 0,7$ ) and *direct moderate* ( $0,31 < r_{xy} < 0,5$ ) connections are to be studied. Indirect links confirm the information obtained by analyzing direct links, and therefore also need analysis. This approach permits to deeply study the influence of various factors on various aspects of cell activity. This is achieved by another innovative technique – the construction of "correlation portraits", which are a graphical representation of correlations that were established at the previous stage of the study between the constituent elements of the single opportunity profile (*intrasystemic correlation portrait*) or between the elements of different opportunities profiles (*intersystemic correlation portrait*). The analysis of the information obtained by means of correlation portraits is carried out based on interpretation of cytophysiological data on the functional role of each organelle which belongs to the studied profile [336]. The generalized characteristic of the portrait as an integral structure is established by its approach/distance to the norm/pathology.

To interpret the obtained results, it is important to determine the coincidences determined theoretically, functionally significant for the implementation of the

studied field of "reference" organelles, which are common to all portraits of the studied possibility, and "actual" organelles, which are individual and were established in each correlation portrait. Important for understanding the features of cell activity in the studied conditions are the "nodal" points of portrait – the places of correlations aggregates in a particular correlation portrait, because they indicate the organelle, which in these conditions is the most functionally significant. The obtained data allow both to individualize the results of the study and to generalize them, which significantly expands the search for cell activity patterns. In particular, there are opportunities to establish "markers of change" – morpho-quantitative and morpho-structural features that occur in the studied conditions under the influence of the studied factors [337]. It is fundamentally important that we divide the markers of change into three categories – *markers of primary changes* that indicate the initial disbalance of the existing functional equilibrium in the system; *markers of the vast majority of changes* that indicate a significant violation of functional equilibrium in the system and *markers of final changes*, when there is a destruction of equilibrium in the primary system, its maladaptation and the formation of a new system (tab.33).

Table 33.

*Markers of changes in the biological system's state*

Marker type	Change process stage	Characteristics of the biological system state
Markers of primary changes	Initial	Excitation, functional tension: 1) impairment of primary functional equilibrium; 2) primary adaptation disorder
Markers of the vast majority of changes	Development	Functional changes, emergency state: 1) functional imbalance; 2) dysregulation of the system; 3) formation of system disorganization.
Markers of final changes	Completion	Structural changes: 1) final loss of primary properties; 2) acquiring new properties: a) formation of a new functional equilibrium, b) formation of adaptation to new existence conditions; 3) formation of a new system.

The study of intersystemic correlations permits to determine the effects of some structures on others both at the same level of the organizational hierarchy and between different hierarchical levels. The above innovation significantly expands the understanding of the cell activity mechanisms.

To exemplify, we present intrasystemic correlation portraits of profiles for synthetic (fig.22), secretory (fig.23), transport (fig.24) and energy (fig.25) capabilities of follicular thyrocytes in the correction of common thyroid pathology, which is a nutritional iodine deficiency, with organic and inorganic iodine.

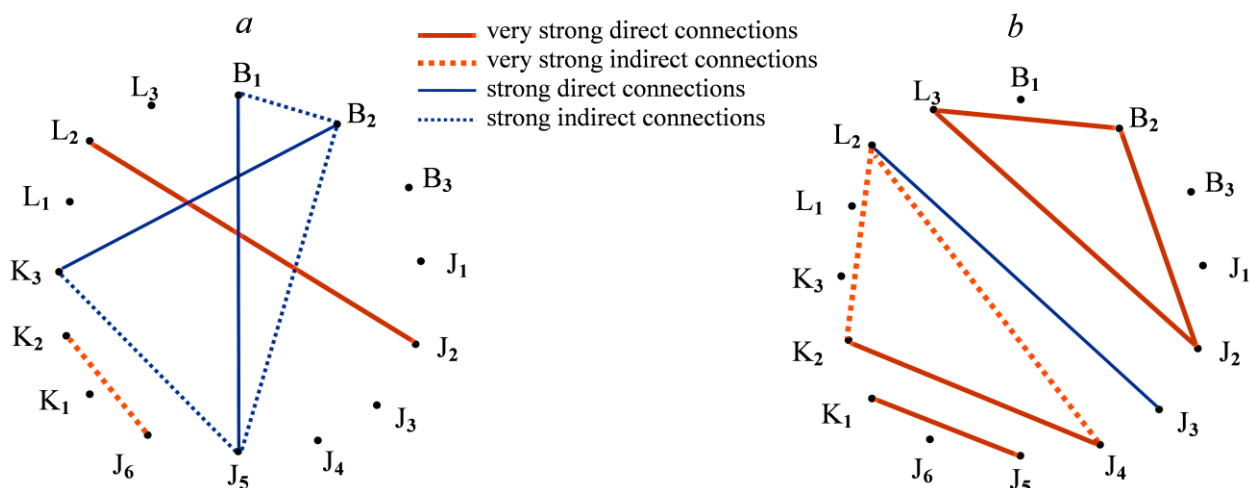


Figure 22. Graphic representation of the structure of the thyroid glands follicular thyrocyte activity synthetic capability correlation portraits in white male rats that received 50 µg of organic iodine (a) and inorganic iodine (b) of chemical nature under the model conditions of iodine deficiency in the diet.

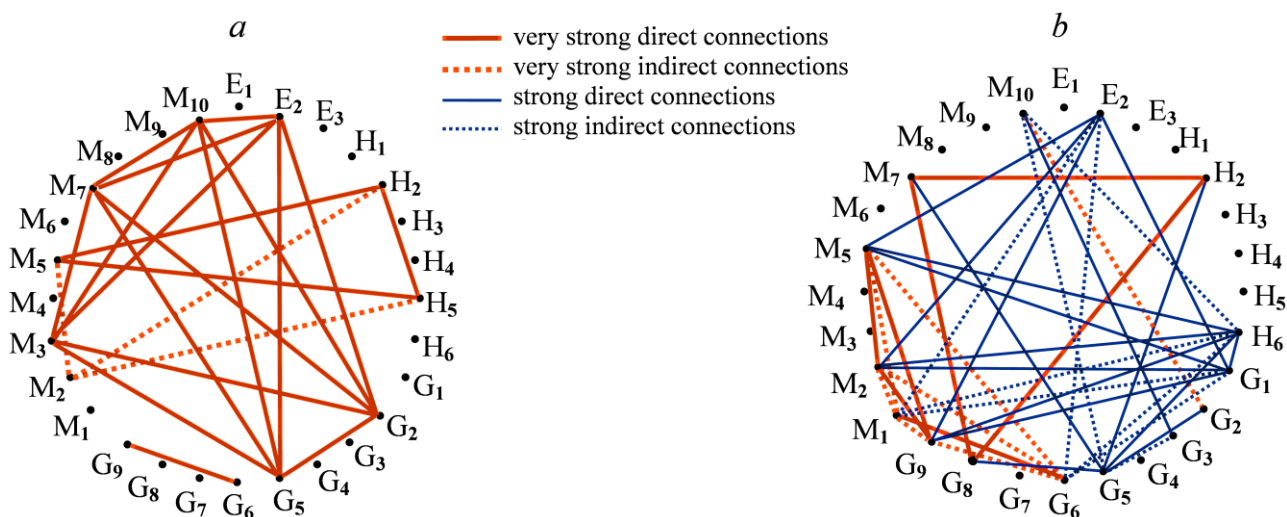


Figure 23. Graphic representation of the structure of the thyroid glands follicular thyrocyte activity secretory capability correlation portraits in white male rats that received 50 µg of organic iodine (a) and inorganic iodine (b) of chemical nature under the model conditions of iodine deficiency in the diet.

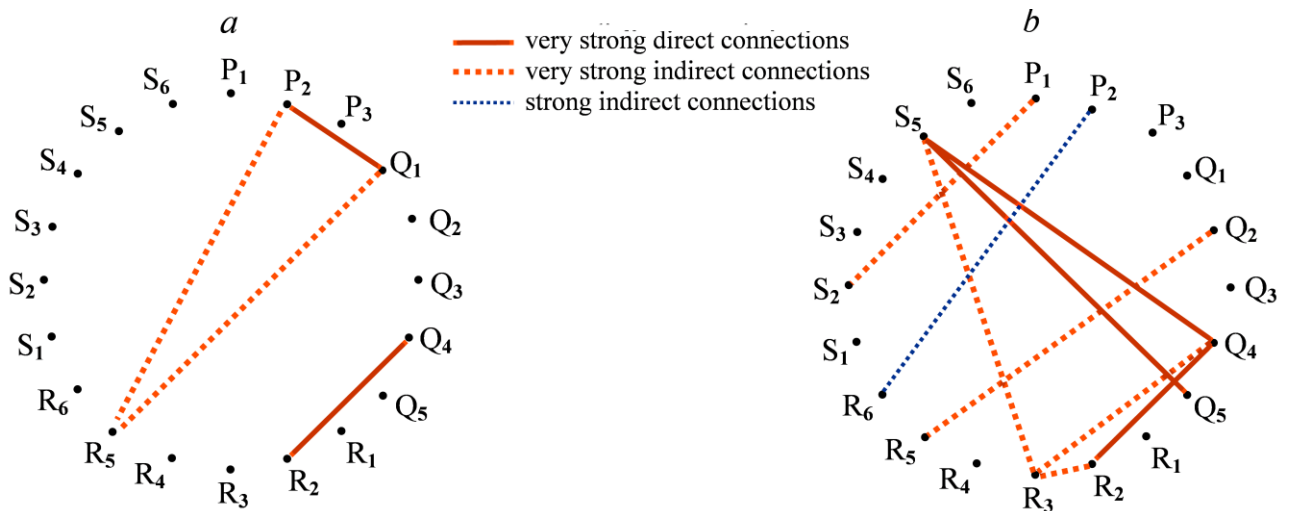


Figure 24. Graphic representation of the structure of the thyroid glands follicular thyrocyte activity transport capability correlation portraits in white male rats that received 50  $\mu\text{g}$  of organic iodine (a) and inorganic iodine (b) of chemical nature under the model conditions of iodine deficiency in the diet.

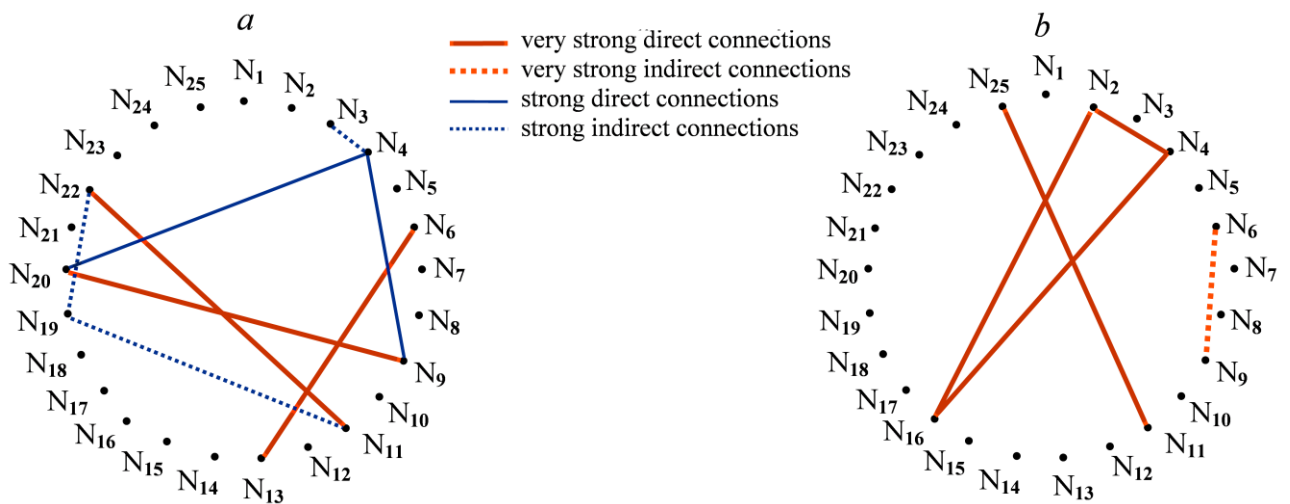


Figure 25. Graphic representation of the structure of the thyroid glands follicular thyrocyte activity energy capability correlation portraits in white male rats that received 50  $\mu\text{g}$  of organic iodine (a) and inorganic iodine (b) of chemical nature under the model conditions of iodine deficiency in the diet.

Thus, despite the important medical and social significance of the of thyroid pathology problem and endocrine pathology in general, the existing methods of their study are mostly empirical and can not provide a comprehensive study of the morpho-functional basis of tissue, which is the cell. The proposed innovative approach to cytomorphological research permits to formalize information about the

state of the cell based on the principles of Fuzzy logic, and, using a package of interrelated mathematical techniques (elements of cluster and correlation analysis, the principle of phase interval method and mathematical statistics), to study the mechanisms of hormonopoiesis. An important component of the proposed approach is the construction of correlation portraits, the analysis of which permits to explore the deep functional relationships between ultrastructures, and using the markers of changes in the morpho-functional state of the cell to determine the degree of functional stress. This involves not only objectifying the state of the cell at the time of its study, but also permits to identify its reserve and potential capabilities, which is extremely important for predicting the course of pathological processes, the effects of toxic substances or drugs.

## SECTION 12

### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

#### **12.1 Integration of obstetric and gynecological care for women at the primary level of medical care**

A comprehensive reform of the health care system is underway in Ukraine [378]. The development of the primary health care system [379] and the implementation of free medical care [380] are the main concern at this stage of the reform. Currently, in Ukraine, the procedure for the free choice of the a person of general practitioners / family doctors is defined at the legislative level [381]and the right of general practitioners/family doctors to determine the patient's medical route is fixed [382]. It is resolute that there must be a referral from the family doctor to receive free specialized medical care, except the urgent cases. At the state level, it was proposed to the citizens to choose a family doctor and make an appropriate agreement (contract) with him. And the salary of a family doctor depends on the number of people who have chosen him and concluded an agreement with him for primary health care [383].

In order to increase the effectiveness of primary care activities for the population, it was made a legal distinction from the specialized medical care institutions and a network of Primary Health Care Centers (PHCC) was created. These centers included medical outpatient clinics (ambulant clinics) and feldsher-midwifesstations (FMS) [384].

Further, in Table 34, we present the data on the network of primary medical care institutions and the number of staff positions of family doctors and family nurses and their staffing by regions in Ukraine [385].

Table 34.

The network of institutions and medical staff positions for the providing of primary medical care to the population in Ukraine,

2018

Region	PHCC, total	Including in villages area	In the structure of independent PHCC		Doctors			Staffing by individuals, %	Nursing staff		Staffing by individuals, %
			ambulant clinics	FMS	staff positions	occupied positions	persons		staff positions	occupied positions	
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>Ukraine</b>	<b>775</b>	<b>565</b>	<b>5605</b>	<b>11237</b>	<b>29349.25</b>	<b>23810.25</b>	<b>21347</b>	<b>72.7</b>	<b>47712.25</b>	<b>42015.75</b>	<b>88.1</b>
Autonomous Republic of Crimea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vinnitsa	49	34	307	721	1312.75	1097.50	1053	80.2	2481.75	2280.50	91.9
Volyn	23	18	139	719	835.75	720.00	658	78.7	1248.25	1141.75	91.5
Dnipropetrovsk	64	32	420	372	3006.75	2478.25	2177	72.4	4918.50	4329.50	88.0
Donetsk	33	11	250	308	1668.00	1279.25	1109	66.5	3221.50	2803.50	87.0
Zhytomyr	35	31	250	712	1079.00	917.75	813	75.3	1686.50	1593.00	94.5
Transcarpathia	21	18	308	260	970.00	835.50	819	84.4	1928.00	1758.25	91.2
Zaporizhzhia	44	32	274	309	1599.25	1345.00	1140	71.3	2592.25	2221.50	85.7
Ivano-Frankivsk	24	20	114	308	1230.50	1122.50	1140	92.6	1858.50	1765.75	95.0
Kyiv	35	26	324	602	1795.00	1272.75	1138	63.4	3006.25	2372.50	78.9
Kirovohrad	26	22	170	454	821.50	645.25	509	62.0	1337.00	1216.50	91.0



Continuation of table 34

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Lugansk	16	12	114	218	529.75	414.25	350	66.1	780.75	718.25	92.0
Lviv	16	14	62	227	368.50	335.75	329	89.3	649.50	614.75	94.6
Mykolaiv	34	24	213	328	1050.75	800.25	637	60.6	1744.00	1513.75	86.8
Odessa	40	26	276	457	1458.50	1169.50	1019	69.9	2159.00	1934.00	89.6
Poltava	36	29	344	614	1317.75	1071.25	939	71.3	2158.50	1972.50	91.4
Rivne	31	25	186	583	1013.50	876.50	823	81.2	1832.50	1744.75	95.2
Sumy	26	20	147	356	712.75	617.25	558	78.3	1210.00	1118.00	92.4
Ternopil	26	25	210	663	825.00	705.00	683	82.8	1278.25	1169.00	91.5
Kharkiv	37	33	335	500	1087.75	835.00	752	69.1	1710.00	1574.00	92.0
Kherson	23	22	156	342	646.25	432.50	339	52.5	1115.75	988.75	88.6
Khmel'nitsk	31	27	243	846	1122.75	957.00	895	79.7	1630.50	1537.75	94.3
Cherkasy	32	23	171	524	1051.25	854.25	734	69.8	1741.50	1531.25	87.9
Chernivtsi	18	16	185	180	464.50	412.75	393	84.6	860.50	808.00	93.9
Chernihiv	27	25	155	634	595.25	450.00	381	64.0	919.25	838.00	91.2
City of Kyiv	28	-	252	-	2786.50	2165.25	1959	70.3	3643.75	2470.25	67.8

The network of primary health care institutions and the number of medical staff positions depend on the number of people living in the regions of Ukraine. And the level of staffing, especially family doctors in regions of the country ranges from 52.5% in the Kherson region to 92.6% in Ivano-Frankivskregion, which indicates a different level of accessibility of the population in different regions to primary health care. The deficit of the family doctors in the country's healthcare system is 5037 specialists. In general, in Ukraine, the level of staff of family doctors is 3.53 per 10 thousand people. It should be mentioned that in the country the process of forming the primary health care system has not been finished. Besides, the district doctors also work in the healthcare system. The level of staffing with local district therapists is 0.9 per 10 thousand adults, and the level of staffing with local pediatricians is 6.6 per 10 thousand children who live in cities.

Specialized outpatient obstetric and gynecological care for the female population in Ukraine is provided by obstetrician-gynecologists who work in specialized medical care healthcare institutions, including independent women's consultations [9]. Data on the dynamics of the staff positions of obstetrician-gynecologists who provide specialized obstetric-gynecological care to the female population for 2017-2019 are presented in Table 35.

The data obtained during the study indicate that over the period of the study, the level of staffing of obstetrician-gynecologists for providing specialized obstetric and gynecological care to the female population of the country did not statistically significantly change. Therefore the data in the table demonstrate the level of staffing of these doctors only for the last year of study.

Thus, family doctors should provide primary medical care to women and the women should have the referral from family doctor to visit obstetrician-gynecologists. But at the same time the number of the positions of obstetrician-gynecologists in health care institutions as a whole in the country's healthcare system has decreased only on 7.5 %, and in some regions it has increased even. This situation indicates both the failure to implement the reform strategy of the national health system and the inefficient implementation of public resources.

Table 35.

*Dynamics of staff positions of obstetrician-gynecologists and their level of staffing for providing specialized outpatient care to female population in Ukraine, 2017-2019*

Region	2017	2018	2019		2019 to 2017, %
	staff positions	staff positions	staff positions	staffing until 2018	
<b>Ukraine</b>	<b>5 167.50</b>	<b>5 002.00</b>	<b>4 778.50</b>	<b>91.59</b>	<b>-7.5</b>
Vinnitsa	189.75	173.50	173.75	89.50	-8.4
Volyn	123.00	126.25	118.00	88.98	-4.1
Dnipropetrovsk	481.25	461.50	399.00	88.47	-17.0
Donetsk	226.25	213.25	209.75	82.72	-7.2
Zhytomyr	164.75	149.75	142.00	94.19	-13.4
Transcarpathia	114.25	110.75	108.50	95.85	-10.6
Zaporizhzhia	279.25	261.75	245.50	92.16	-12.0
Ivano-Frankivsk	181.75	180.00	169.75	94.99	- 6.6
Kyiv	215.00	205.00	196.75	87.80	-8.5
Kirovohrad	141.50	143.00	134.25	85.47	-4.8
Lugansk	93.75	86.25	83.25	80.78	-11.2
Lviv	329.75	324.50	320.50	98.44	-2.6
Mykolaiv	141.25	141.75	131.75	86.53	6.6
Odessa	315.50	306.25	301.00	91.45	-4.4
Poltava	193.50	190.50	178.75	89.37	-7.6
Rivne	142.75	141.25	143.75	95.83	+0.7
Sumy	131.75	127.50	127.00	90.94	-3.6
Ternopil	121.25	119.25	114.50	94.98	-5.6
Kharkiv	418.25	396.75	371.25	93.67	11.2
Kherson	135.50	129.25	130.00	85.58	-3.7
Khmelnytsk	147.00	144.25	139.50	97.31	-5.1
Cherkasy	138.50	134.00	129.50	91.31	-6.5
Chernivtsi	99.50	100.00	101.25	95.80	+7.6
Chernihiv	108.50	103.00	97.00	95.10	-10.6
City of Kyiv	534.00	532.75	512.25	93.85	-4.1

A more detailed analysis of this situation revealed the following facts:

1) the inability of family doctors to provide complete obstetric and gynecological care. Only 25.73% of family doctors are ready to perform screening for the detection of visual forms of cancer, 19.82 % –diagnose and perform treatment of gynecological diseases, 24.89% –diagnose and provide medical care by physiological pregnancy, 17.05 % –diagnose and provide medical care by complicated pregnancy, 21.88 % – perform medical care in postpartum period, 21.65% – diagnose and treat sexually transmitted infections [397];

2) the inconsistency of the material and technical support of medical outpatient clinics for to the providing complete obstetric and gynecological care by family doctors: the report card of the equipment of family outpatient ambulant clinic does not include the necessary equipment and medical supplies [398];

3) women are not ready to receive the complete obstetric and gynecological care by family doctors: 35.3% of women do not trust family doctors and determine the level of professional competence of family doctors as low one;

4) obstetrician-gynecologists are interested in the providing of the complete medical care to women.

In order to solve this problem and provide the integration of obstetric and gynecological care for women at the primary level of medical care, a complex of measures at the national and regional levels is proposed. It is as follows:

- *At the state level.* To improve the regulatory framework for the integration of obstetric and gynecological care at the primary level, including different complex training programs for family doctors in obstetrics and gynecology at the graduate and postgraduate levels, to add the equipment and medical supplies necessary to provide obstetric and gynecological care in the report card of the equipment for family outpatient clinics.
- *At the regional level.* It is necessary to provide continuous professional training for family doctors in obstetrics and gynecology in the regional training centers for family medicine, to provide family outpatient facilities with the necessary equipment and medical supplies, to introduce local economic incentives

to attract family doctors to provide complete obstetric and gynecological care for women.

The implementation of the recommended measures will ensure more effective integration of obstetric and gynecological care for women at the primary level of medical care and increase its accessibility.

## **12.2 Tactics of childbirth in women with uterine leiomyoma**

Uterine leiomyoma (LM) - a hormone-dependent benign tumor of the myometrium - in women of reproductive age is observed in 25,0 - 40,0% [349, 350, 351]. The development of LM in women of young reproductive age has sharply increased - after 30 years, when modern women plan to implement reproductive function, and conservative treatment of LM is not always effective [352, 5]. At the onset of pregnancy LM complicates its course and the course of childbirth [353, 354]. The above necessitates the need to determine the tactics of childbirth of women with LM in the presence of a single node or multiple nodes of different sizes and locations; the dependence of such on the localization of nodes and placenta, on the coincidence of their location; from complications that developed in childbirth in women with LM.

For this purpose, 110 women with LM and 50 almost healthy women during pregnancy, childbirth and the postpartum period were studied. According to ultrasound (US), out of 110 women, 77 (70,0%) had one LM node (the 1st group), and 33 (30,0%) had multiple LM nodes (included in the 2nd group).

LM nodes - both single and multiple - were of four types. The type of LM was determined by the size of the nodes, their location according to the clinical and ultrasound classification of LM [D. Wildemeersch, E. Schacht, 2002]. In the 1st group there were three dichorionic twins, in the 2nd group - one dichorionic twin; based on this, the location of the placenta and the frequency of coincidence of the localization of nodes and placenta in the uterus were considered in 80 cases in the 1st group and in 34 cases - in the 2nd group. The reliability of the

difference between the groups was evaluated by the Fisher angular transformation criterion. Differences were considered significant at a value of  $p < 0,05$ .

The study found, that of 110 women with LM, I-st type of LM was in 63 (57, 26%) cases, II-nd type of LM - in 27 (24, 54%), III-rd type of LM - in 10 ( 9, 10%), the IV-th type of LM - in 10 (9,10%) women. Nodes in the uterus on the anterior wall were found in 43 (55, 84%) and 25 (73, 53%) women, respectively, in the 1st and 2nd groups,  $p > 0, 05$ ; on the posterior wall - in 27 (35, 06%) and 13 (52, 94%) cases,  $p < 0,05$ . Multiple nodes were observed on the lateral - left and right - walls of the uterus 10,18 times more often than one node - in 26,47% and 2,60% of cases, respectively ( $p < 0,05$ ). In the isthmus, the nodes were located in 2 (2, 60%) and 3 (9,09%) women of the 1st and 2nd groups,  $p < 0,05$ . Localization of the node in the uterine floor in multiple LM was observed in 7 (21, 21%) cases, which are 5,44 times more often than in the presence of one node - in 3 (3,90%) women,  $p < 0, 05$ .

The localization of the placenta relative to the LM nodes was analyzed. The coincidence of the location of the placenta and nodes on the anterior wall of the uterus was found in 19 (23,75%) and 14 (41,18%) cases in the 1st and 2nd groups, respectively,  $p > 0,05$ ; on the rear wall - in 11 (13,75%) and 4 (11,77%), on the side walls - in 1 (1,25%) and 2 (5,88%), respectively,  $p > 0,05$ ; at the bottom of the uterus - in 1 (2,94%) case of multiple LM; in the isthmus - in 2 (2,50%) and 2 (5,88%), respectively,  $p > 0,05$ . The coincidence of localization of LM nodes of the I-st – IV-th types and placenta was observed in 33 (41,25%) cases in the presence of one node and in 23 (67,65%) - multiple LM. In the 2nd trimester of pregnancy, myomectomy was performed in multiple LM in 3 (9,09%) cases of twisting of the leg of the subserous node of the III-rd - IV-th types.

All 110 women with LM gave birth. 84 (76,36%) women were urgently born; in the group with one node LM - 60 (77,92%), in the presence of multiple nodes - 24 (72,73%),  $p > 0,05$ . 68 (61,82%) women with LM of the I-st – II-nd

types gave birth independently: 49 (63,64%) with one node and 19 (57,58%) - with multiple LM,  $p > 0,05$ .

Women with LM underwent operative delivery by cesarean section - in 28 (36,36%) cases of one LM node and in 14 (42,42%) - with multiple LM. For analgesia, epidural anesthesia or endotracheal anesthesia was used during cesarean section. Tactics of childbirth of women in the presence of coincidence of localization of nodes of LM and a placenta are considered. In such cases, the need for operative delivery in a planned manner is determined by the coincidence of the location of the placenta and one node of the LM of the II-nd – IV-th types in 20 (25,97%) cases, multiple nodes of the LM of the I-st – IV-th types and the placenta - in 12 (36,36%) cases. Cesarean section in these circumstances is made to prevent premature detachment of the placenta, bleeding in childbirth, fetal distress. "One of the pathogenetic mechanisms of placental abruption may be reduced blood flow to the myoma node and adjacent tissues, causing partial ischemia and decidual necrosis in placental tissues adjacent to the myoma node" [356].

As planned, cesarean section was performed in 2 (2,50%) and 2 (5,88%) cases in the 1st and 2nd groups at the coincidence of the location of nodes and placenta in the isthmus, as well as in the presence of only a node in the isthmus (3,03% in the 2nd group). The indication for planned operative delivery of women with LM was also the incorrect position of the fetus, which in multiple LM was observed 2,8 times more often, than in the presence of a single node. Cesarean section in a planned manner women were delivered after myomectomy before pregnancy or during this pregnancy. This tactic in these cases was used to prevent uterine rupture in childbirth. Planned operative delivery was performed in case of failure of the scar on the uterus after a previous cesarean section in 6 (7,79%) and 3 (9,09%) cases of one node and multiple LM, anatomically narrow pelvis in 4 (5,19%) and 2(6,06%) women of the 1st and 2nd groups. Complications that developed in childbirth affected the delivery of cesarean section in an emergency 8 (10,39%) women with one node and 2 (6,06%) - with

multiple LM. These were premature detachment of the placenta and bleeding in childbirth, which occurred when the localization of the nodes of I-st type of LM and placenta in 8 (10,39%) women with one node and in 2 (6,06%) - with multiple LM,  $p>0,05$ .

Urgent caesarean section was performed with the development of severe preeclampsia in 4 (5,19%) and 2 (6,06%) cases of the 1st and 2nd groups,  $p>0,05$ . Fetal distress in childbirth developed in 4 (5,19%) cases in the presence of one LM node and in 2 (5,88%) - multiple nodes. These cases ended in operative emergency delivery. Cases of clinically narrow pelvis in 3 (3,90%) and 1 (3,03%) parturients of the 1st and 2nd groups were subject to this tactic; weakness of labor, which was not subject to medical correction - in 4 (5,19%) and 1 (3,03%) cases,  $p>0,05$ . During cesarean section in a woman with multiple LM IV-th type, violation of the contractile activity of the myometrium led to uterine atony, pathological blood loss, which resulted in extirpation of the uterus without appendages (one case – 7,14%).

Based on the above, the following conclusions can be drawn.

The tactics of giving birth to women with uterine leiomyoma, namely, independent childbirth or operative delivery by cesarean section in a planned or urgent manner, depends on factors: the number of nodes in the uterus (single or multiple nodes); type LM – I-st – IV-th type - it is the size of the nodes and their location; coincidence of the location of the node / nodes and the placenta; complications that have developed in childbirth.

Criteria for planned operative delivery of women with LM to consider: single or multiple nodes of the III-rd – IV-th types, coincidence of location of the placenta and node of the II-nd – IV-th types or multiple nodes of the I-st – IV-th types, node in the isthmus, myomectomy before or during pregnancy.

Operative delivery was urgently performed to mothers with LM with premature placental abruption and bleeding at the coincidence of the location of the placenta and nodes of the I-st type and the development of severe



preeclampsia, weakness of labor, which was not subject to medical correction, fetal distress.

Independent childbirth in women with LM is possible, when the location of the node of LM type I and the placenta coincide.

If women with LM have criteria for operative delivery, consider a planned caesarean section as the method of choice in the tactics of childbirth of these women. This tactic is aimed at preventing premature placental abruption, bleeding, fetal distress in childbirth.

### **12.3 Designing of specialized support systems for making a medical decision for diagnosis and predicting the risk of implantation pathology developing**

Стрімкий розвиток комп'ютерної техніки та інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ) спричинив кардинальне технічне і технологічне переоснащення в усіх галузях суспільної діяльності і, зокрема, в медицині. Як відзначається в Концепції інформатизації охорони здоров'я України, прийнятій в 2017 році, «в розвинутих країнах цифрова трансформація вже змінила ряд індустрій та організацій, приносячи істотну вигоду як громадській охороні здоров'я, так й індивідуальному медичному обслуговуванню та адаптуючи способи надання медичних послуг і характер управління системами охорони здоров'я на всіх рівнях» [1, с.1].

Однією з найважливіших задач, визначених Концепцією, є «підвищення ефективності праці лікарів, якості медичних послуг за рахунок вдосконалення робочих процесів за допомогою ІКТ, впровадження систем підтримки клінічних рішень» [357, с.4]. Тому удосконалення і розробка інноваційних методів і засобів медичного призначення є стратегічно важливим завданням для галузі української біомедичної інженерії та розвитку інформаційних технологій при формуванні та підтримки діагностичних рішень [358, с.9].

Найбільш перспективний напрямок для вирішення завдань медичного прогнозування ґрунтується на інтелектуальному аналізі даних із застосуванням сучасного програмного забезпечення.

Сучасна медична діагностика базується на доказовому підході, який заснований на використанні високоточної апаратури і нових інформаційних технологіях для отримання достовірних кількісних даних про стан організму людини. Але просте підвищення точності вимірювань фізіологічних показників не дозволяє сформулювати та обґрунтувати чітку кореляцію між суб'єктивними відчуттями пацієнта та діагностичними даними. Тому тільки сучасні інтелектуальні технології підтримки прийняття рішень дозволяють підвищити достовірність результатів діагностичних досліджень за рахунок використання спеціалізованих методів обробки даних та надання клініцисту додаткової, розширеної інформації щодо патологічного процесу [358, с.10].

В даний час є широкий спектр комп'ютерних діагностичних систем в різних предметних областях медицини, в яких використовуються різноманітні математичні методи підтримки прийняття рішення і сучасні інформаційні технології [358-360]. Особлива увага при розробці таких систем приділяється методам обробки біомедичних сигналів з метою визначення діагностичних ознак [360-361].

Сучасні ІКТ, які застосовуються в медичній сфері, відчутно впливають на ефективність діагностики та лікування та загальну якість медичного обслуговування населення. Проте на сьогодні не існує універсальних медичних інформаційних систем, які б повністю забезпечували процес діагностики, лікування та прогнозування процесу протікання хвороби чи патології [362, с.167].

Специфіка діагностики захворювань чи патологічних змін полягає в тому, що на ранніх стадіях вони відзначаються поганою симптоматичністю, тому навіть досвідченому лікарю досить складно виявити ознаки, які вказують на наявність захворювання. Для розв'язання таких задач і створюються спеціалізовані інформаційні системи – системи підтримки

прийняття рішень (СППР; англ. *Decision Support System*). СППР є інформаційними системами третього покоління і призначені не для автоматизації функцій особи, яка приймає рішення (ОПР), але для підтримки її дій у пошуку ефективного рішення.

Особливо важливим і перспективним є використання СППР у сфері охорони здоров'я, зокрема для медичної діагностики. За даними звіту про тенденції в галузі охорони здоров'я від Stanford Medicine [363] майбутнє охорони здоров'я залежить від ряду важливих тенденцій, серед яких виділяють прогнозування та профілактику захворюваності.

У цьому контексті, якісний аналіз даних може потенційно поліпшити лікування пацієнтів, знайти невідомі фактори ризику захворювань або виявити супутні захворювання, зробити медичну діагностику більш точною, покращити управління витратами, тощо.

Проблема репродуктивних втрат залишається однією із самих актуальних та соціально значимих в сучасному акушерстві. Частота самовільного переривання вагітності досить висока – від 15 до 23% усіх зареєстрованих вагітностей, при цьому близько 80% всіх репродуктивних втрат припадає на I триместр [364].

За даними Американської асоціації репродуктивної медицини (2012), загрозливий аборт, що супроводжується болем внизу живота та кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів, спостерігається у 16-25 % вагітностей [365]. Стабільність частоти невиношування вагітності вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієнок. З однієї сторони, вони обумовлені багатофакторністю етіології та патогенетичних механізмів захворювання. З іншої – недосконалістю діагностичних методик та відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності.

Звичне невиношування вагітності являє собою поліетіологічний симптомокомплекс, в основі розвитку якого часто лежать структурні зміни ендометрію, інфекційні, ендокринні, імунологічні та генетичні фактори у

різних поєднаннях та співвідношеннях. Майже у 50% жінок причину звичного невиношування вагітності вивчити не вдається.

З однієї сторони, такі труднощі можна пояснити поліетіологічністю цього симптомокомплексу. З іншої сторони, важливу роль у формуванні звичного невиношування вагітності відіграють зміни в органах та системах організму, що формуються в результаті дії первинного етіологічного фактору, а в подальшому приймають незалежну участь в патогенезі цієї патології.

Одним з механізмів розвитку звичного невиношування вагітності в I-му триместрі являється порушення процесів імплантації та плацентації. До основних змін ендометрію в цей період відносять процеси ангиогенезу, згортання крові та фібринолізу, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Порушення однієї чи кількох цих ланок в кінці кінців призводить до порушення формування матково-плацентарного кровотоку, що в свою чергу веде до невідповідного забезпечення плоду киснем та поживними речовинами, клінічними проявами чого можуть бути загроза переривання вагітності, завмерла вагітність чи самовільний викидень.

На сьогоднішній день є багато даних, що підтверджують роль поліморфізму генів гестаційних ускладнень, в тому числі і звичного невиношування вагітності.

В той же час поліморфізм генів інших патогенетичних факторів може не приймати безпосередньої участі в патогенезі звичного невиношування, але опосередковано впливати на схильність до формування даної патології. В зв'язку з цим питання про необхідність ДНК-діагностики та визначення необхідного об'єму досліджень точкових мутацій генів у жінок із звичним невиношуванням вагітності залишається відкритим. Особливу увагу необхідно приділити вивченню поліморфізму генів рецепторів прогестерону та васкулярно-ендотеліальному фактору росту хоріона та плаценти, що мають надважливе значення для прогресування вагітності. Важливе значення в формуванні схильності до звичного невиношування вагітності має не

стільки носійство мутантних алелей задіяних генів, скільки їх комбінації. Існує велика кількість робіт, присвячених ролі носійства кількох мутантних алелей в розвитку тих чи інших ускладнень вагітності.

Відсутність тенденції до зниження частоти невиношування вагітності та періодичне її зростання свідчить про недосконалість своєчасної діагностики та профілактики даного стану. Звичне невиношування вагітності являє собою поліетіологічний симптомокомплекс, в основі розвитку якого часто лежать структурні зміни ендометрію, інфекційні, ендокринні, імунологічні та генетичні фактори у різних поєднаннях та співвідношеннях. Майже у 50% жінок причину звичного невиношування вагітності вивчити не вдається.

Авторами (Булавенко О. та Мунтян О.) досліджено зв'язки між поліморфізмом генів PgR і VEgF, станом спіральних та маткових артерій у пацієток із звичним невиношуванням вагітності в порівнянні з пацієнтками з реалізованою репродуктивною функцією. Встановлено, що ранніми симптомами переривання вагітності (самовільного викидня, завмерлої вагітності) у жінок із ЗН вагітності в анамнезі є біль внизу живота та в поперековій ділянці, загальна слабкість, головний біль та головокружіння, кров'янисті виділення зі статевих шляхів та зниження базальної температури. При їх своєчасному виявленні та корекції ми можемо запобігти розвитку подальших патологічних змін, що призведуть до втрати вагітності.

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження у більшості жінок виявлено поліморфізм ендотеліального фактора росту судин (79,55%), та у 29,46% жінок – поліморфізм гену рецепторів прогестерону. При цьому у 9,09% жінок було виявлено поліморфізм обох генів. Обґрунтовані можливість і доцільність визначення поліморфізму гену рецепторів прогестерону та васкулоендотеліального фактора росту судин (або обох цих генів), оскільки даний стан асоціюється з високою ймовірністю розвитку патології імплантації плідного яйця у жінок із звичним невиношуванням вагітності.

При проведенні ультразвукового дослідження з доплерівським картуванням було виявлено незначне зниження ПІ та незначне підвищення ІР в маткових та спіральних артеріях у жінок основної групи.

Також у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі спостерігалось суттєве зниження значень СДС в спіральних артеріях в порівнянні із жінками контрольної групи.

В результаті проведених досліджень встановлено, що наявність поліморфізму гену рецепторів прогестерону, васкулоендотеліального фактору росту судин (або обох цих генів), відхилення значень пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення в маткових та спіральних артеріях (ультразвукове дослідження, УЗД) є прогностичними маркерами розвитку патології імплантації та плацентації, що в свою чергу призводить до переривання вагітності на ранніх термінах (завмерла вагітність або самовільний викидень)

Відповідно до отриманих результатів розроблено схему прегравідарної діагностики та прогнозування патології імплантації. Удосконалений алгоритм прегравідарної діагностики дозволяє ще на етапі планування вагітності визначити жінок із можливим розвитком патології імплантації та своєчасно проводити профілактику цих ускладнень. Розроблено та запропоновано нові рекомендації для скринінгового обстеження жінок із звичним невиношуванням в анамнезі для прогнозування можливої патології імплантації плідного яйця.

З метою створення СППР для лікаря акушера-гінеколога були виконані наступні дослідження:

вивчені клінічні особливості перебігу вагітності при патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням;

оцінено гени системи гемостазу, ангиогенезу та регуляції функції ендотелію у пацієток із звичним невиношуванням вагітності: PgR і VEGF;

вивчено та оцінено стан кровотоку в спіральних та маткових артеріях у пацієток із звичним невиношуванням вагітності в порівнянні з пацієнтками з реалізованою репродуктивною функцією;

визначено прогностичні маркери розвитку невиношування вагітності;

розроблено алгоритм прегравідарної діагностики та прогнозування розвитку невиношування вагітності.

Розроблена авторами СППР для лікаря акушера-гінеколога включає базу даних пацієнтів та модуль для вироблення та підтримки прийняття лікарського рішення щодо ризику невиношування вагітності на ранніх стадіях. Технологія опрацювання даних в СППР базується на методах інтелектуального аналізу даних з використанням апарату Data Mining та багатомірного статистичного аналізу. Математико-статистичний аналіз результатів УЗД кровотоку в спіральних та маткових артеріях в трьох вікових підгрупах основної та контрольної груп дозволив встановити показники-індикатори (предиктори) потенційних патологічних порушень (невиношування вагітності) та обчислити межі довірчих інтервалів для їх значень.

База даних пацієнтів містить їх особисті дані, антропометричні та клініко-анамнестичні дані, результати оглядів та обстежень, результати молекулярно-генетичних досліджень та УЗД. В модулі для вироблення та підтримки прийняття лікарського рішення здійснюється поетапний аналіз прогностичних маркерів – скарг та симптомів, наявності поліморфізму гену рецепторів прогестерону та васкулоендотеліального фактору росту судин (або обох цих генів), відхилення значень пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення в маткових та спіральних артеріях.

Розроблена СППР для лікаря акушера-гінеколога дозволяє мінімізувати ризику лікарських помилок, підвищити достовірність діагностики та обґрунтованість лікарських рішень. Інтеграція СППР в різних галузях медицини на базі інтелектуального аналізу даних та сучасного програмного

забезпечення дозволить створити комплексні системи медичної діагностики та прогнозування.



## REFERENCE

1. Божченко, А. П. (2018). Комплексная диагностика групповых свойств личности на основе дерматоглифики пальцев рук. *Судебная экспертиза*, (3), 35-51.
2. Козань Н. (2018) Діагностика загальних фенотипових ознак людини шляхом комплексного дослідження дерматогліфічних особливостей кисті та стопи. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ.
3. Ракитин, В. А., & Звягин, В. Н. (2012). К вопросу о практическом применении дерматоглифической идентификации на примере установления личностей, погибших в ходе контртеррористической операции на Северном Кавказе. *Сборник научных трудов: «Вопросы судебной медицины, медицинского права и биоэтики», посвященной.*
4. Федин, И. В., Чикун, В. И., Горбунов, Н. С., & Хлуднева, Н. В. (2017). Проблема идентификации человека. *Вестник судебной медицины*, 6(4), 40-43.
5. Latham, K. E., Bartelink, E. J., & Finnegan, M. (Eds.). (2017). *New perspectives in forensic human skeletal identification*. Academic Press.
6. Go, M. C. (2018). Appraising forensic anthropology in the Philippines: Current status and future directions. *Forensic science international*, 288, 329-e1.
7. Kulstein, G., Hadrys, T., & Wiegand, P. (2018). As solid as a rock—comparison of CE-and MPS-based analyses of the petrosal bone as a source of DNA for forensic identification of challenging cranial bones. *International journal of legal medicine*, 132(1), 13-24.
8. Maltoni, D., Cappelli, R., & Meuwly, D. (2017). Automated fingerprint identification systems: From fingerprints to fingermarks. In *Handbook of Biometrics for Forensic Science* (pp. 37-61). Springer, Cham.
9. Rizzo J. D, Somerfield M. R., Hagerty K. L. et al., American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin. *Blood*, 2007;1;1182- 1192.

10. Ludwig H., van Bells S., Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-306.
11. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2): 13-9.
12. Lefebvre P., Vecerman F., Sarokham B. et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin *Cur Med Res Opin* 2006;22:1929-37.
13. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group *J Clin Oncol* 1997;15:1218-34.
14. Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21.
15. Aapro M., Coiffier B., Dunst J. et al. Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2006;95:1467-73.
16. Boogaerts M., Oberhoff C., Ten Bokkel-Huinink W. et al. Epoetin beta (NeoRecormon) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. *Antitumor Res.* 2006 26: 479-84.
17. Aapro M., Barnadas A., Leonard R.C. et al. Effects of epoetin beta treatment in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy. Results of BRAVE trial. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr. 6079
18. Blajchman M.A., Vamvakas E.C. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 2006;355(13):1303-5.
19. Goodnough L.T., Monk T.G., Andriole G.L. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997;336:933-8.

20. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258—70.
21. van der Meer P., Lipcic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:125-33.
22. Acs G., Acs P., Beckwith S.M. et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001;61:3561-5.
23. Anagnostou A., Liu Z., Steiner M. et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3974-8.
24. Westenfelder C., Baranowski R.L. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int* 2000;58:647-57.
25. Sinclair A., Busse L., Arnold G. et al. Epo receptor transcription is not elevated nor predictive of surface expression in human tumor cells. *Proc Assoc Cancer Res* 2005;46: abstr 5457.
26. Busse L., Sinclair A., Rogers N. et al. Is Epo receptor over expressed in human tumor cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005 ;46: abstr 4562.
27. Gewirtz D.A., Walker T.D., Di X. et al. Influence of erythropoietin on sensitivity to chemotherapeutic drugs in breast and leukemic tumor cells; implications for erythropoietin use in cancer patients *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2005; 46: abstr 41157.
28. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
29. Leyland-Jones B.; Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459-60.
30. Henke M., Laszig R., Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.

31. Carvalho G., Lefaucheur C., Cherbonier C. et al. Chemosensitization by erythropoietin through inhibition of the NF-kappaB rescue pathway. *Oncogene* 2005;24:737-45.
32. Клименко В., Кожина О. Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / В. Клименко, О. Кожина // *Здоров'я дитини* . – 2019. - №14(3). – С. 33-37.
33. Litvinets L. Clinical Significance of Gene Polimorphism of Xenobiotic Detoxification in Children with Bronchial Asthma./ L. Litvinets // *European J. of Biomedical.*- 2017. – Vol.1. – P. 16-19.
34. Годованець О. І., Рожко М. М., Ерстенюк А. М. // *Буковинський медичний вісник.*- 2007.- № 2. - Т.11.- С. 31–33.
35. Varricchi G., Marone G., Spadaro G., Russo M. et al. Novel Biological Therapies in Severe Asthma: Targeting the Right Train // *Current Medical Chemistry.*- 2019. – Vol.26 (16). – P. 2801-2822
36. Карімов І. З. // *Лабораторна діагностика.* - 2005. - № 1(31). - С. 7–13.
37. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013р. Протокол діагностики і лікування бронхіальної астми у дітей.
38. Asthma /US EPA [Internet]. US EPA. 2019 [cited 29 October 2019]. Available from: [http://www.epa.gov/asthma/pfds/asthma\\_fact\\_sheet\\_en.pdf](http://www.epa.gov/asthma/pfds/asthma_fact_sheet_en.pdf)
39. Уманец Т. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения. / Т. Уманец // *Астма та алергія.* - 2015. - № 1.- С. 61–64.
40. Kwong C., Stokes J. Biological and Emerging Therapies for Allergic Disease / C. Kwong , J.Stokes // *Allergy and Asthma.* – 2019.- Vol.2.- P. 961-981.
41. Comparison of information – theoretic to statistical methods for gene-gene interactions in the presence of genetic heterogeneity / L. Sucheston, P. Chanda, A. Zhang [et al.] // *BMC Genomics.*- 2010.- Vol. 11.- P. 487 [Electronic Recourse].- Access mode: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/11/487>.

42. Тодоріко Л.Д. Формування системних проявів та визначення предикторів прогресування при хронічному обструктивному захворюванні легень за результатами факторного аналізу. Укр. пульмонол. журнал. 2019,1:49-54. DOI: 10.312.15/2306-4927-2019-103-1-49-54.

43. Герич П.Р., Яцишин Р.І., Островський М.М. Клініко-функціональні особливості перебігу кардіореспіраторної патології у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція. 2010,2:56-65.

44. Шупер С.В. Структурний та функціональний стан клітин крові у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, асоційованим з ішемічною хворобою серця. Укр. пульмонол. журнал. 2018,2:25-30. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-25-30.

45. Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Дзюблик О.Я. та інш. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 1). Укр. пульмонол. журнал. 2019,2:5-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18.

46. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми сучасної пульмонології. Укр. пульмонол. журнал. 2018,3:5-12.

47. Перцева Т.О., Конопкіна Л.І. Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Укр. пульмонол. журнал. 2018,4:13-15.

48. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-managementprevention-copd/>.

49. Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., Орлик Т.В. Показник якості трабекулярної кісткової тканини в клінічній практиці: огляд літератури та результати власних досліджень. Проблеми остеології. 2014,17(2):3-13.

50. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Ровкина Е.И. и др. Роль инфекции органов дыхания при возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Тер.арх. 2009,3:89-94.

51. Lehouck A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism and osteoporosis. *Chest*. 2011,139(3): 648-657. DOI:10.1378/chest.10-1427.
52. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respiratory Care*. 2011,56(7):961-968. doi: 10.4187/respcare.01056.
53. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 3-х томах. Київ, 2009, 664 с.
54. Sarkar M., Bhardwaj R., Madabhavi I. Khatana J. Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;9 5-21. doi: 10.4137/CCRPM.S22803.
55. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J.Bone.Metab.* 2016;23:111-120. <http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2016.23.3.111>.
56. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of COPD*. 2016;11 637–648.
57. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009;136:1456–65.
58. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, et al. CIRO Network. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component. *Respir Med*. 2009,103:1143–51.
59. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский совет*. 2018,4:90-99. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99.
60. Топчий И.И. Регуляция фосфорно-кальциевого обмена и методы коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек. *Рациональна фармакотерапія*. 2017,4(45):10-18.

61. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Креслов Е.А. и др. Минеральная плотность костной ткани у населения Украины различного возраста и пола. Проблемы остеології. 2006,9(додаток):93-94.

62. Пасієшвілі Л.М., Бобро Л.М., Моргуліс М.В. Порухення кальцієвого обміну як предиктор формування вторинного остеопорозу у хворих на хронічний панкреатит. Патогенетичні аспекти взаємозв'язку та взаємообтяження. Сучасна гастроентерологія. 2008,3(41):4-8.

63. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В. и др. Остеопороз: лечение и профилактика. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 2013,38:15.

64. Ячник А.И. Донатор оксида азота в терапии больных ХОЗЛ. Укр. пульмонол. журнал. 2012,2:33-34.

65. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012,2:33-42.

66. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. [et al.] European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013,24:23-57.

67. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани. Проблемы остеології. 2013,16(4):19-23.

68. Марданова,О.А., Кокина Н.И., Шептулина Л.Л. и др. Различия в метаболизме костной ткани у мужчин, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, и женщин в постменопаузе. Клиницист. 2012,1:46-50.

69. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Cleve Clin. J. Med. 2008,75(10):739-750.

70. Materials from open source: [www.who.org/atherosclerosis](http://www.who.org/atherosclerosis), [www.who.org/heartdiseases](http://www.who.org/heartdiseases), [www.who.org/mortalityindex](http://www.who.org/mortalityindex)

71. Literatures including Harsh Mohan textbook of pathology, 5<sup>th</sup> edition, Harrison's principle of internal medicine, 12<sup>th</sup> edition.

72. Science based databases: NCBI, google scholar, PUB-MED, Web of Science.

73. WHO: Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021// <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (accessed June 2016).

74. Natural History of Hepatitis C Infection <https://www.hepatitisC.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all>. (accessed May 9, 2020).

75. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. Lancet. 2008;372(9635): P.321-32.

76. WHO: Hepatitis C <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (accessed 9 July 2019).

77. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: WHO, 2017. – <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf?sequence=1>. – (accessed June 2018).

78. WHO. Regional office for Europe : Hepatitis C in the WHO European Region Fact sheet [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/377253/Fact-Sheet-Hepatitis-C\\_2019\\_ENG.PDF?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/377253/Fact-Sheet-Hepatitis-C_2019_ENG.PDF?ua=1) (accessed July 2019).

79. Lanini S. P.J. Easterbrook, A. Zumla, G. Ippolito Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control// CMI 2016; N 22: P.833 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.035>

80. Progress report on access to hepatitis c treatment. Focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. March 2018. World Health Organization 2018. – <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>. – (accessed 28 June 2018)



81. Ministry of Health and Population [Egypt], El-Zanaty and Associates [Egypt], and ICF International. Egypt Health Issues Survey 2015. Cairo, Egypt and Rockville, Maryland, USA: Ministry of Health and Population and ICF International; 2015.

82. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl.):P45-57.

83. Riou J, Aït Ahmed M, Blake A, Vozlinsky S, Brichtler S, Eholie S, et al., HCV epidemiology in Africa group. Hepatitis C virus seroprevalence in adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2016;23(4): P. 244-55.

84. Riou J, Aït Ahmed M, Blake A, Vozlinsky S, Brichtler S, Eholie S, et al., HCV epidemiology in Africa group. Hepatitis C virus seroprevalence in adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2016;23(4): P.244-55.

85. Saraswat V, Norris S, de Knegt RJ, Sanchez Avila JF, Sonderup M, Zuckerman E, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2. *J Viral Hepat* 2015;22(Suppl. 1):P. 6-25.

86. Umer M, Iqbal M. Hepatitis C virus prevalence and genotype distribution in Pakistan: comprehensive review of recent data. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):P. 1684-700.

87. World Health Organization – Regional Office for Europe. Action Plan for the Health Sector Response to Viral Hepatitis in the WHO European Region. Copenhagen: WHO – Regional Office for Europe, 2016. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/357236/Hepatitis-9789289052870-eng.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/357236/Hepatitis-9789289052870-eng.pdf).

88. Sergeeva TA Hepatitis C in Ukraine: Epidemiological characteristics and assessment of severity. Kyiv, Center for Public Health.-2018.-108 p.

89. Европейский план действий по укреплению потенциала и услуг общественного здравоохранения. – Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2012 (документ EUR/RC62/12). – 52 с.

90. Г.О. Слабкий, В.І. Миронюк, Л.О. Качала Система громадського здоров'я: бачення Всесвітньої організації охорони здоров'я. Основні оперативні функції громадського здоров'я та їх зміст// Україна. Здоров'я нації. 2017. № 3 (44)- С. 24-31

91. Здоровье – 2020. Основы европейской политики и стратегия для XXI века [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>. – Назва з екрану.

92. Про Стратегію сталого розвитку "Україна - 2020". Указ Президента України від 12 січня 2015 року № 5/2015 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5/2015> – Назва з екрану.

93. Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984\\_011](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_011) – Назва з екрану.

94. Миронюк І.С., Слабкий Г.О., Шафранський В.В. До структури національної системи громадського здоров'я// Вісник проблем біології і медицини. 2017 – Випуск 3, том 2, № 138 - С. 135-142

95. Про схвалення Концепції розвитку системи громадського здоров'я. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 1002-р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1002-2016-%D1%80>– Назва з екрану.

96. Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи громадського здоров'я. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 18 серпня 2017 р. № 560-р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/560-2017-%D1%80>– Назва з екрану.

97. Питання Міністерства охорони здоров'я. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 2 вересня 2015 р. № 909-р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/909-2015-%D1%80> – Назва з екрану.

98. Про утворення державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.09.2015 р. № 604. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/364127> – Назва з екрану.

99. Про затвердження Примірного статуту та Примірної структури центру громадського здоров'я (обласного, міст Києва та Севастополя). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.11.2018 р. № 2012. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/478807> – Назва з екрану.

100. Про створення Закарпатського обласного центру громадського здоров'я. Рішення 17 сесії Закарпатської обласної ради VII скликання від 20 грудня 2019 року №1691. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakarpat-rada.gov.ua/normatyvni-dokumenty/rishennya-rady/vii-sklykannya/xvii-sesiya-20-12-2019/> – Назва з екрану.

101. Деякі питання надання у 2020 році субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на здійснення підтримки окремих закладів та заходів у системі охорони здоров'я. Постанова Кабінету Міністрів України від 25 березня 2020 року № 250. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/250-2020-%D0%BF> – Назва з екрану.

102. І.С. Миронюк, Г.О. Слабкий, В.В. Брич, В.Й. Білак-Лук'янчук Актуальні питання підготовки кадрів для системи громадського здоров'я України// Матеріали першого міжнародного україно-німецького симпозиуму з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку», (м. Тернопіль, 25-26 вересня 2019 року). – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2019. – С.30 – 32

103. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults / M. T. Crim, S. S. S. Yoon, E. Ortiz[et al.] // Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes. — 2012. — Vol. 5, No. 3. — P. 343–351.

104. Community based lifestyle intervention for blood pressure reduction in children and young adults in developing country: cluster randomised controlled

trial / [T. H. Jafar, M. Islam, J. Hatcher et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. — 2010. — Vol. 340. — c2641p.

105. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population / B. M. Kissela, J. C. Khoury, K. Alwell [et al.] // *Neurology*. — 2012. — Vol. 79, No. 17. — P. 1781–1787.

106. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women / N. P. Paynter, D. I. Chasman, G. Paré[et al.] // *JAMA*. — 2010. — Vol. 303, No. 7. — P. 631–637.

107. Prediction of blood pressure changes over time and incidence of hypertension by a genetic risk score in swedes / C. Fava, M. Sjögren, M. Montagnana[et al.] // *Hypertension*. — 2013. — Vol. 61, No. 2. — P. 319–326.

108. Prediction models for the risk of new-onset hypertension in ethnic chinese in taiwan / K.-L. Chien, H.-C. Hsu, T.-C. Su[et al.] // *Journal of Human Hypertension*. — 2011. — Vol. 25, No. 5. — P. 294–303.

109. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events / S. Kathiresan, O. Melander, D. Anevski[et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2008. — Vol. 358, No. 12. — P. 1240–1249.

110. Global Status Report on Alcohol and Health //World Health Organization. - Le Mont – sur-Lausanne, Switzerland L'IV COM Sarl, 2011. – 277p.

111. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis / P. E. Ronksley, S. E. Brien, B. J. Turner[et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. — 2011. — Vol. 342. — d671p.

112. Roerecke M. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis / M. Roerecke, J. Rehm // *American Journal of Epidemiology*. — 2010. — Vol. 171, No. 6. — P. 633–644.

113. Lawhon M. Alcohol control in the news: the politics of media representations of alcohol policy in south africa / M. Lawhon, C. Herrick // *Journal of Health Politics, Policy and Law*. — 2013. — Vol. 38, No. 5. — P. 987–1021.

114. Jernigan D. H. Measuring youth exposure to alcohol marketing on social networking sites: challenges and prospects / D. H. Jernigan, A. E. Rushman // *Journal of Public Health Policy*. — 2014. — Vol. 35, No. 1. — P. 91–104.
115. Winpenny E. M. Exposure of children and adolescents to alcohol marketing on social media websites / E. M. Winpenny, T. M. Marteau, E. Nolte // *Alcohol and Alcoholism* (Oxford, Oxfordshire). — 2014. — Vol. 49, No. 2. — P. 154–159.
116. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females / M. Yarlioglu, M. G. Kaya, I. Ardic[et al.] // *Blood Pressure Monitoring*. — 2010. — Vol. 15, No. 5. — P. 251–256.
117. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease--comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study / A. Higashiyama, T. Okamura, Y. Ono[et al.] // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. — 2009. — Vol. 73, No. 12. — P. 2258–2263.
118. Doolan D. M. Smoking cessation interventions and older adults / D. M. Doolan, E. S. Froelicher // *Progress in Cardiovascular Nursing*. — 2008. — Vol. 23, No. 3. — P. 119–127.
119. Relative risk of mortality among female population according to the smoking status, alcohol intake and level of education / V.V. Konstantinov, S.A. Shalnova, S.V. Kireev [and others] // *Cardiovascular therapy and prevention*. — 2007. -No.6,(3). — P.100-1055.
120. Minimum wages statistics [Electronic resource] /Eurostat. – European Commission, 2013. - Available from: [http:// epp.eurostat.ec.europa.eu](http://epp.eurostat.ec.europa.eu)
121. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general / Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). — Atlanta (GA) : Centers for Disease Control and Prevention (US), 2010.

122. Effects of a community-based healthy heart program on increasing healthy women's physical activity: a randomized controlled trial guided by community-based participatory research (cbpr) / R. Pazoki, I. Nabipour, N. Seyednezami, S. R. Imami // BMC public health. — 2007. — Vol. 7. — 216p.

123. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis / M. Nocon, T. Hiemann, F. Müller-Riemenschneider[et al.] // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. — 2008. — Vol. 15, No. 3. — P. 239–246.

124. Löllgen H. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories / H. Löllgen, A. Böckenhoff, G. Knapp // International Journal of Sports Medicine. — 2009. — Vol. 30, No. 3. — P. 213–224.

125. Schnohr P. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the copenhagen city heart study / P. Schnohr, H. Scharling, J. S. Jensen // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. — 2007. — Vol. 14, No. 1. — P. 72–78.

126. Salt reduction initiatives around the world / J. L. Webster, E. K. Dunford, C. Hawkes, B. C. Neal // Journal of Hypertension. — 2011. — Vol. 29, No. 6. — P. 1043–1050.

127. High fruit intake is associated with a lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the ohasama study / M. Tsubota-Utsugi, T. Ohkubo, M. Kikuya[et al.] // Journal of Human Hypertension. — 2011. — Vol. 25, No. 3. — P. 164–171.

128. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart

federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity / K. G. M. M. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy[et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120, No. 16. — P. 1640–1645.

129. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome / A. Benetos, F. Thomas, B. Pannier[et al.] // *The American Journal of Cardiology*. — 2008. — Vol. 102, No. 2. — P. 188–191.

130. Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 років / Стратегічна дорадча група з питань реформування системи охорони здоров'я в Україні,. 2015. – 41 с. – [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://healthsag.org.ua/strategiya/>– Назва з екрану.

131. Лехан В.М. Аналіз результатів реформування системи охорони здоров'я в пілотних регіонах: позитивні наслідки, проблеми та можливі шляхи їх вирішення/ В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В.Шевченко // Україна. Здоров'я нації.- 2015- №3 (спеціальний випуск). – С.67-86

132. Позитивний досвід реформування галузі охорони здоров'я регіонів / О. В. Аніщенко, Р. О. Моїсеєнко, О. К. Толстанов [та ін.]. – К., 2011. – 149 с.

133. Закон України „Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення” 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII. [Електронний ресурс].  
Режим доступу:  
[http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/T172168.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T172168.html)– Назва з екрану.

134. Постанова КМУ „Про затвердження Порядку реалізації державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій для первинної медичної допомоги на 2018 рік” від 25.04.2018 р. № 407 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/458646>. – Назва з екрану.

135. Пакети медичних послуг. Зміст та підхід до контракування закладів охорони здоров'я. Національна служба здоров'я України. Київ. 2020. – 59 с.

136. Мережа закладів та основні показники діяльності системи охорони здоров'я Закарпатської області за 2018 рік. Ужгород. 2019 – 152 с.
137. Національна служба здоров'я України. Укладені договори. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://nszu.gov.ua/storage/files/dogovir-4086-dogov-r-1182-e420-p000.pdf>. – Назва з екрану.
138. Закарпаття 2018. Статистичний щорічник. Ужгород. 2019. – 463 с.
139. Рогач І.М., Данко Д.В. Характеристика населення Закарпатської області //Економіка і право охорони здоров'я. 2019 - № 1 (9) - С.75-78
140. Рогач І.М., Данко Д.В. Характеристика територіальної доступності сільському населенню гірської та передгірської зони проживання первинної та долікарської медичної допомоги// Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019. - №4. – С. 30-35
141. Law of Ukraine "On state financial guarantees of medical care" October 19, 2017 № 2168-VIII. [Electronic resource]. Access mode: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/T172168.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T172168.html) - Name from the screen.
142. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On the establishment of the National Health Service of Ukraine" of December 27, 2017 № 1101 [Electronic resource]. Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-%D0%BF> - Name from the screen.
143. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On approval of the Procedure for implementation of state guarantees of medical care for the population under the program of medical guarantees for primary health care for 2018" dated 25.04.2018 № 407 [Electronic resource]. Access mode: <https://www.apteka.ua/article/458646> - Name from the screen.
144. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On approval of the Procedure for implementation of state guarantees of medical care for the population under the program of medical guarantees for primary health care for



2020” of November 27, 2019 № 1124 [Electronic resource]. Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1124-2019-%D0%BF> - Name from the screen

145. Medical service packages. Content and approach to contracting health care facilities. National Health Service of Ukraine. Kiev. 2020. - 59 p.

146. Prokopov M. Epidemiology of cerebrovascular diseases among Kyiv residents / M. Prokopiv, G. Slabky // Bulletin of social hygiene and health care organization of Ukraine. 2019. № 4 (82). - P.10-15

147. Helsingborg Declaration on European Strategies for Stroke, 2006 / ed.. T. Kjellstrom, B. Norrving, A. Shatchkute. – С. 20–29.

148. Prevention of cardiovascular disease. VOOZ. Geneva, 2007 - 22s.

149. Recommendations for best practices for the treatment of acute stroke in Canada: Pre-hospital care, emergency care and inpatient treatment of acute stroke, updated 6th edition (2018).

150. Likhachev, S. First experience of conducting a population register of stroke in the Republic of Belarus / S. Likhachev, S. Kulesh // Ukrainian Neurological Journal. - 2008. - No. 1. - S. 42–47.

151. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / Под ред. член. – кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Х.: НТМТ, 2011. – Т. 2. – 474 с.

152. Державна Фармакопея України. Доп. 3. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Х.: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. 280 с.

153. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Х.: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

154. Кьосев П. А. Лекарственные растения: самый полный справочник / П. А. Кьосев. М.: Эксмо – Пресс, 2011. – 939 с.

155. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева [ и др.] ; под ред. Ю. Н. Прокудина.– К. : Наук. Думка, 1987. – 548 с.

156. Сербін А. Г., Сіра Л. М., Слободянюк Т. О. Фармацевтична ботаніка.
157. Вінниця : Нова книга, 2015. 488 с.
158. Цвелев Н. Н. Определитель сосудистых растений Северо-Западной России / Н.Н. Цвелев. –СПб.: Изд-во СПУВА,2000.–781 с.
159. Choi H. S. Chemical composition of the Essential oil from *Cirsium selidens*, a Korean Medicinal Plant. Analytical Chemistry Letters. 2015. Vol. 5, N 2. P. 94–102.
160. *Cirsium brevicaule* A. Gray leaf inhibits adipogenesis in 3T3-L 1 cells and C57BL/6 mice / M. Inafuku, R. Nugara, Y. Kamiyama, I. Futenma et al. *Lipids in Health and Diseases*. 2013. Vol. 12, N1. P. 1–9.
161. Delian Y. Analisis of component composition of volatile compounds of field sow thistle (*Sonchus arvensis* L.) leaves using the method of gas chromatography with mass-detection. The Pharma Innovation Journal. 2016. Vol. 5. № 10. P. 118–121.
162. Ethanol extract of *Cirsium japonicum* attenuates hepatic lipid accumulation via AMPK activation in human HepG2 cells / Y.Wan.,Li-Ya Liu., H. Zhen-Feng et al. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014. Vol. 8, N1. P. 79–84.
163. Gordon E. D. Tiley. Biological Flora of the British Isles: *Cirsium arvense* (L.) Scop. / E. D. Tiley Gordon // *J. of Ecology*. – 2010. – Vol. 98, № 4. – P. 938 – 983.
164. Hepatoprotective effects of nonplanar extracts from inflorescens of Thistles *Cirsium vulgare* and *Cirsium ehrenbergii* on acute liver damage in rat / E. Fernandez-Martinez, M. Jimenez-Santana, M. Centeno-Alvarez et al. *Pharmacognosy Magazine*. 2017. Vol. 13, №4. P. 860-867.
165. In vitro antimicrobial activity of the Chemical Constituents of *Cirsium arvense* (L.) Scop. / Ul Zia, K. Haq, K. Shafiullah, C. Yongmei et al. // *J. of medical plant research* – 2013. – Vol. 7, № 25. – P. 1894 – 1898.

166. In vitro potential antimicrobial activities of medicinal plants, *Cirsium arvense* and *Cirsium japonicum*/ A. Khan, Z. U. H. Khan, P. Wan, Y. Chen et al. African Journal of Plant Science. 2014. Vol. 8, N2. P. 84–91.
167. Jordon–Thaden I. E. Chemistry of *Cirsium* and *Carduus* / I. E. Jordon – Thaden, S. M. Louda // Biological Systematic and Ecology. – 2003. – Vol. 31, № 12. – P. 1353 – 1396.
168. Kim D. Y., Kang S. H., Ghil S. H. *Cirsium japonicum* extract induces apoptosis and anti-proliferation in the human breast cancer cell line MCF-7. *Mol. Med. Rep.* 2011. Vol.3, N 3. P. 427–432.
169. Kozyra M., Glowniak K. Phenolic acids in extracts obtained from the flowering herbs of *Cirsium vulgare* (Savi) Ten. growing in Poland. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae.* 2013. Vol. 82, N 4. P. 325–329.
170. Kozyra M., Mardarowich M, Kochmanska J. Chemical composition and variability of the volatile components from inflorescences of *Cirsium* species. *Natural Product Research.* 2015. Vol. 29, N 20. P. 1942–1944.
171. Natural product – new antimicrobial constituents derived from *Cirsium arvense* / Z. Ul, H. Khan, Y. Chen et al. *Experimental and therapeutic medicine.* 2014. Vol. 4, №1. P. 5–10.
172. Nazaruk J., Galicka A. The influence of selected flavonoids from the leaves of *Cirsium polustre* (L.) Scop. *Phytotherapy Research.* 2014. Vol. 28, №9, P. 1399–1405.
173. Polyacetylene Compound from *Cirsium japonicum var. ussuriense* inhibited Caspase-1-mediated IL-1 $\beta$  Expression / I. J. Dela Pena, H. I. Lee, S. Y. Yoon, J. B. Dela Pena et al. *Drug. Discov. Ther.* 2013. Vol. 7, N 1. P. 18–23.
174. Wright B. R. Canada thistle (*Cirsium arvense* (L.) Scop.) dynamics in young, post fire forest in Yellowstone National Park, Northwestern Wyoming / B. R. Wright, O. B. Tinker // *Plant Ecology* – 2012. – Vol. 213, № 4. – P. 613 – 624.

175. Every Woman Every Child. Saving lives, protecting futures: Progress report on the Global Strategy for Women's and Children's Health. New York: United Nations, 2015.
176. Sustainable Development Goals (SDGs). New York: United Nations, 2015. <https://sustainabledevelopment.un.org>.
177. Towards a new Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health. The BMJ. 2015; 351(Suppl1).
178. Wang H, Liddell CA, Coates MM, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet 2014 384: 957-79.
179. UNICEF, WHO, World Bank, UN-DESA Population Division. Levels and trends in child mortality 2015, and Levels and trends in child mortality 2014. New York: UNICEF, 2015 and 2014.
180. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244 (4902): P.359-62.
181. WHO: Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021// <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (accessed June 2016).
182. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380(9859):P. 2095-128.
183. National Progress Report 2020 Goal: Reduce the rate of hepatitis C-related deaths to 4.17 per 100,000 population // Centers for Disease Control and Prevention. CDC twenty four seven. Saving Lives, Protecting People <https://www.cdc.gov/hepatitis/policy/NationalProgressReport-HepC-ReduceDeaths.htm>

184. WHO : Hepatitis C <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c> (accessed 9 July 2019).
185. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C // *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl.): P. 58-68
186. Davidovich N.V., Solovyova N.V. The immune response in viral hepatitis C: the leading role of natural killers // *Arctic Environmental Research* 2015 <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnyy-otvet-pri-virusnom-gepatite-s-veduschaya-rol-naturalnyh-killerov>
187. Kozhanova S.V., Shortanbaev A.A., Bizhigitova B.B. Specialized Subpopulation of Lymphocytes: NKT Cells and  $\gamma\delta$ T - Lymphocytes // 2012 <https://cyberleninka.ru/subpopulyatsii-spetsializirovannyh..>
188. Topham N.J., Hewitt E.W. Natural killer cell cytotoxicity: how do they pull the trigger? // *Immunology.*- 2009.- №128(1).- P.7-15
189. Raulet D.H. Roles of the NKG2D Immunoreceptor and Its Ligands // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3, № 10. P. 781–790.
190. Farag S.S., Caligiuri M.A. Human Natural Killer Cell Development and Biology // *Blood Rev.* 2006. Vol. 20, № 3. P. 123–137.
191. Fernandez N.C., Flament C., Crepineau F., Angevin E., Vivier E., Zitvogel L. Dendritic Cells (DC) Promote Natural Killer (NK) Cell Functions: Dynamics of the Human DC/NK Cell Cross Talk // *Eur. Cytokine Netw.* 2002. Vol. 13, № 1. P. 17–27.
192. Welsh R.M., Waggoner S.N. NK Cells Controlling Virus-Specific T Cells: Rheostats for Acute vs Persistent Infections // *Virology.* 2013. Vol. 435, № 1. P. 37–45.
193. Mandelboim O., Lieberman N., Lev M., Paul L., Arnon T.I., Bushkin Y., Davis D.M., Strominger J.L., Yewdell J.W., Porgador A. Recognition of Haemagglutinins on Virus-Infected Cells by NKp46 activates Lysis by Human NK Cells // *Nature.* 2001. Vol. 409, № 6823. P. 1055–1060.
194. Romero V., Azocar J., Zuniga J., Clavijo O.P., Terreros D., Gu X., Husain Z., Chung R.T., Amos C., Yunis E.J. Interaction of NK Inhibitory Receptor

Genes With HLA-C and MHC Class II Alleles in Hepatitis C Virus Infection Outcome // *Mol. Immunol.* 2008. Vol. 45, № 9. P. 2429-2436.

195. Joo Chun Yoon, Chang Mo Yang, Youkyong Song, and Jae Myun Lee Natural killer cells in hepatitis C: Current progress // *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28; 22(4): P.1449–1460.

196. Strunz Benedikt, Julia Hengst, Katja Deterding, Michael P. Manns, Markus Cornberg, Hans-Gustaf Ljunggren, Heiner Wedemeyer and Niklas K. Björkström corresponding Chronic hepatitis C virus infection irreversibly impacts human natural killer cell repertoire diversity // *Nat Commun.* 2018; №9:P. 2275

197. Oleynik E.A., O.Yu. Leplina, A.A. Ostanin, N.M. Starostina, E.R. Chernykh Adaptive T-cell response in pathogenesis of hepatitis C infection // *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 4, P. 309-316.

198. Klenerman P, Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. *Gut.*, 2012, Vol. 61, no. 8, P. 1226-1234.

199. Urbani S., Amadei B., Fasicaro P., Tola D., Orlandini A., Sacchelli L., Mori C., Missale G., Ferrari C. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses // *Hepatology*, 2006, Vol. 44, № 1, P. 126-139.

200. Semmo N., Day C.L., Ward S.M., Lucas M., Harcourt G., Loughry A., Klenerman P. Preferential loss of IL-2-secreting CD41 T helper cells in chronic HCV infection. *Hepatology*, 2005, Vol. 41, №. 5, P. 1019-1028.

201. Badr G., Bédard N., Abdel-Hakeem M.S., Trautmann L., Willems B., Villeneuve J.P., Haddad E.K., Sékaly R.P., Bruneau J., Shoukry N.H. Early interferon therapy for hepatitis C virus infection rescues polyfunctional, long-lived CD8+ memory T cells // *J. Virol.*, 2008, Vol. 82, no. 20, P. 10017-10031.

202. Gaitan Fabrice Njiomegnie, Scott A. Read, Nicole Fewings, Jacob George Fiona McKay and Golo Ahlenstiel Immunomodulation of the Natural

Killer Cell Phenotype and Response during HCV Infection// J. Clin. Med. 2020, №9, P.1030

203. Bakhrouf A., Chaieb K., Rihab B., Meftah B., Bob M. Anti-listerial and anti-biofilm activities of potential probiotic lactobacillus strains isolated from tunisian traditional fermented food. Journal of Food Safety. 2013. № 33. 8 – 16.

204. Sambanthamoorthy K., Feng X., Patel R. Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from lactobacilli against multi-drug-resistant pathogens. BMC Microbiol. 2014. № 14. 197. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-197>.

205. Мелешкин Н.С. Биопленка как форма существования микроорганизмов. действие факторов иммунной системы. Международный студенческий научный вестник. 2017. № 2. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16899>.

206. Афиногенова А., Даровская Е. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. Травматология и ортопедия России. 2011. 3(61). 119-125.

207. Ісаєнко О., Книш О, Бабич Є. та ін., винахідники; ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», патентовласник. Спосіб отримання метаболітів пробіотичних штамів бактерій: пат. 123122 Україна. № 2017 08821; заявл. 04.09.17; опубл. 12.02.18, Бюл. № 3. 4 с. URL: <http://uapatents.com/7-123122-sposib-oderzhannya-metabolitiv-probiotichnikh-shtamiv-bakterijj.html>.

208. Ісаєнко О, Книш О, Бабич Є. та ін., винахідники; ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», патентовласник. Спосіб одержання комбінації метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій: пат. 126603 Україна. № 2018 01032; заявл. 02.05.18; опубл. 25.06.18, Бюл. № 3. 5 с.

209. Ісаєнко О. Ю. Протидифтерійні властивості структурно-метаболітних комплексів пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів в тестах *in vitro* та *in vivo*. Фізіологічний журнал. 2019. Т. 65, No 6. С. 51-61. doi: 10.15407/fz65.06.051.

210. Frickmann H, Klenk C, Warnke P, Redanz S, Podbielski A. Influence of probiotic culture supernatants on in vitro biofilm formation of staphylococci. *Eur J Microbiol Immunol*. 2018. 8(4). С. 119-127. doi: 10.1556/1886.2018.00022.
211. Банько В.Г. Логістика: навч. посіб. Київ : КНТ, 2007. 155 с.
212. Герасимчук В.О. Стратегічне управління підприємством: навч. посіб. Київ: КНЕУ, 2013. 360 с.
213. Козловський В.А. Логістичний менеджмент : навч. посіб. Санкт-Петербург : Лань, 2012. 272 с.
214. Корецький М. Х. Стратегічне управління : навч. посіб. Київ : ЦУЛ, 2007. 240 с.
215. Тюріна Н.М., Гой І.В., Бабій І.В. Логістика: навч. посіб. К.: Центр учбової літератури, 2015. 392 с.
216. Хвисюк О.М., Кривобок В.І., Рогожин Б.А. Логістика змін функціонування ліжкового фонду у великих містах. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2017. № 1. С. 6-9.
217. Ціщик Р.В. Аналіз застосування інноваційних логістичних підходів до діяльності медичних установ. *Приазовський економічний вісник*. 2019. Випуск 4(15). С. 168-172.
218. Antsupov A. Ya., Shypilov A.I. *Konfliktologija: uchebnik dlja VUZov*. [Conflictology: university textbook]. Moscow, JuNITIPubl., 1999, 551 p.
219. Duhelna T. *Prychynu vynyknennia vnutrishnoosobystisnykh konfliktiv*. [Causes of intrapersonal conflicts]. Available at: <http://nss.in.ua/index.php?part=4107> (Accessed 11th September 2016).
220. Malejchuk G.I. *Obosnovanie psihologicheskoy modeli psihicheskogo zdorov'ja*. [Justification of the psychological model of mental health]. Available at: <http://www.b17.ru/article/761> (Accessed 30th March 2017).
221. Maslou A. *Motivacija i lichnost'*. [Motivation and personality]. Saint Petersburg, EvrazijaPubl., 1999. 478 p.



222. Rodzhers K. Vzgljad na psihoterapiju. Stanovlenie cheloveka.[A look at psychotherapy. The formation of man].Moscow,Progress «Univers»Publ., 1994.480 p.
223. Festinger L.Teoriya kognitivnogo dissonansa. [Theory of Cognitive Dissonance]. Saint Petersburg,Rech'Publ., 2000.318 p.
224. Horni K. Nashi vnutrennie konflikty. [Our internal conflicts]. Moscow,JeKSMO-PressPubl., 2000. Pp. 120-250.
225. Francovich C.AMeadian Approach to Radical Bohmian Dialogue. Journal for the Theory of Social Behaviour, 47: 98-128. 2017. doi: 10.1111/jtsb.12114.
226. Tomchuk, V., Gryshchenko, V., Tsvilikhovskyi V., & Illek J. (2019). *Enterocytes membranes of the small intestine at pathology and conditions of hibernation*. Czech Republic: University of Veterinary and Pharma-ceutical Sciences in Brno.
227. Gryshchenko, V., Danchenko, O., & Musiychuk, V. (2019). Modern development paths of agricultural production. In: Nadykto, V. (Ed), *Modification of modeling methods toxic hepatodistrophy in rats* (pp. 689-697). Springer, Cham. doi: doi: 10.1007/978-3-030-14918-5\_67
228. Zhirnov, V., Khyzhnyak, S., & Voitsitsky, V. (2010). The effects of ultra-low dose-radiation on the physical properties of human erythrocyte membranes. *International Journal of Radiation Biology*, 86(6), 499-506. doi:10.3109/09553001003717167
229. Tomchuk V., Gryshchenko V., Vlizlo, V., & Enciu V. (2019). *Corrective effect of milk phospholipids in pathological conditions*. Iași Editura Ion Ionescu de la Brad.
230. Solís-Calero, C., Ortega-Castro, J., Frau, J., & Muñoz, F. (2015). Nonenzymatic reactions above phospholipid surfaces of biological membranes: reactivity of phospholipids and their oxidation derivatives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015:319505, 22. doi: 10.1155/2015/319505

231. Tamas, B. (2013). Phosphoinositides: tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiological Reviews*, 93(3), 1019-1137. doi: 10.1152/physrev.00028.2012
232. Yang, K. J., Son, J., Jung, S. Y., Yi, G., Yoo, J., Kim, D. K., & Koo, H. (2018). Optimized phospholipid-based nanoparticles for inner ear drug delivery and therapy. *Biomaterials*, 171(7), 133-143. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.038
233. Zabelinskii, S. A., Chebotareva, M. A., Shukolyukova, E. P., & Krivchenko, A. I. (2014). The fatty acid composition of phospholipids and absorption spectra of lipid extracts from lamprey, frog, and rat erythrocytes. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 50(4), 303-309. doi: 10.1134/S0022093014040036
234. Harvey, M., & Cave, G. (2014). Co-administration of phospholipid emulsion with first dose bacteriocidal antibiotic may retard progression of the sepsis response in gram negative septicaemia. *Medical Hypotheses*, 50(4), 303-309. doi: 10.1016/j.mehy.2014.08.024
235. Melnytchuk, D. O., & Gryshchenko V. A. (2015). The role of acid-base status and the milk phospholipids in formation of colostral immunity of newborn calves. Kiev: CP Komprint.
236. Khyzhnyak, S.V., Grischenko, V.A., Stepanova, L.I., Prokhorova, A.O., & Voitsitsky V.M. (2011). The structural state of the small intestine and hepatocytes mitochondrial membrane after the influence of exogenic factors. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: biology*, 13(947), 196-200.
237. Bothra, A., Arumugam, P., Panchal, V., Menon, D., Srivastava, S., Shankaran, D., ... Rao V. (2018). Phospholipid homeostasis, membrane tenacity and survival of Mtb in lipid rich conditions is determined by MmpL11 function. *Scientific Reports*, 8(8317), 1-14. doi:10.1038/s41598-018-26710-z

238. Gryshchenko, V. A., Sysolyatin, S. V., & Gulevata, J. V. (2018). Phospholipid composition of blood plasma and internal organs of rats with diclofenac-induced hepatitis. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(3), 235-240.
239. Gryshchenko, V. (2015). The mitogen-stimulating effect of the milk phospholipids under in vitro experiments. *Biological Resources and Nature Management*, 7(1-2), 61-64.
240. Grattagliano, I., Diogo, C. V., Mastrodonato, M., de Bari, O., Persichella, M., Wang, D. Q., ... Portincasa, P. (2013). A silybin-phospholipids complex counteracts rat fatty liver degeneration and mitochondrial oxidative changes. *World Journal Gastroenterology*, 19(20), 3007-3017. doi: 10.3748/wjg.v19.i20.3007.
241. Gryshchenko, V. A. (2019). Blood and acid composition of blood and biles in calves at enteropatology and application of milk phospholipides. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*, 10(4): 36–42, doi: 10.31548/ujvs2019.04.005
242. Melnychuk, D. O., Gryshchenko, V. A., & Lytvynenko, O. N.: Veterinary biologically active additive of liposomal form and method of reparative therapy in hepatology. Patent UA, 86516 (2009).
243. Melnychuk, D. O., Gryshchenko, V. A., Tereshchenko, S. V., & Ribova Z. B.: Method for modeling gastroenteritis with ulcerative-erosive process in laboratory rats. Patent UA, 83904 (2008).
244. Hernandez-Munoz, R., Olguin-Martinez, M., Aguilar-Delfin, I., Sánchez-Sevilla, L., García-García, N., & Díaz-Muñoz, M. (2013). Oxidant status and lipid composition of erythrocyte membranes in patients with type 2 diabetes, chronic liver damage, and a combination of both pathologies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013:657387. doi: 10.1155/2013/657387
245. Lau FH, Chung KC. Silas Weir Mitchell, MD: the physician who discovered causalgia. *J Hand Surg.* 2004; 29, P.181–187
246. James N. Campbell, Richard A. Meyer. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron.* 2006 October 5; 52(1): P.77–92

247. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13:P.1153–1169
248. Pavlovsky V. I., Tsybalyuk O. V., V. S. Martynyuk, Kabanova T. A., Semenishyna E. A., Andronati S. A., Khalimova E. I. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms. *Neurophysiology*. 2013. 45(5-6). P.427-432.
249. Voloshchuk N. I., Reder A. S., Golovenko M. Y., Taran I.V, Pashinska O.S. Pharmacological analysis of neurochemical antinociceptive mechanisms of propoxazepam action. *Pharmacology and drug toxicology* 2017;1(52):3-11.4.
250. Golovenko1 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): 302–308.
251. 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.
252. 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):99–105.
253. 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), 2-10.
254. J.A. Kemp G.R. Marshall, E.H.F. Wong & G.N. Woodruff The affinities, potencies and efficacies of some benzodiazepine receptor agonists, antagonists and inverse agonists at rat hippocampal GABAA receptors. *Br. J. Pharmac.* 1987. 91. P.601-608

255. Golovenko M. Ya., Larionov V. B., Reder A. S., Valivodz I. P., Mykhailova T. V. Antagonism of GABAA-receptor complex allosteric modulators – Propoxazepam and bemegride, possessing affinity to different macromolecule subunits // *Medical and clinical chemistry.* – 2018. - 20. - № 2 - P. 18-26.
256. Virych, P.A., Shelyuk, O.V., Kabanova, T.A., Khalimova, E.I., Martynyuk, V.S., Pavlovsky, V.I., Andronati, S.A. Effect of 3-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones on bradykinin-induced smooth muscle contraction. *Ukr. Biochem. J.*, 2017. 89(1), 31-37.
257. Миронов А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - Москва 2012. – с. 197-219.
258. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 1999;353(9168):1959-64.
259. Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25(1):1-28.
260. Angela Maria Sousa, Gustavo Veloso Lages, Carla Leal Pereira, Alexandre Slullitel. Experimental models for the study of neuropathic pain. *Rev Dor. Sro Paulo*, 2016;17(Suppl 1):S27-30.
261. Andronati, S, Semenishyna, E, Pavlovsky V, Simonov Y, Makan S, Boyko I, Burenkova N, Gdaniec M, Cardinael, Bouillon J, Mazepa A. Synthesis, structure and affinity of novel 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones for CNS central and peripheral benzodiazepine receptors. *Eur J Med Chem.* 2010. 45(4): 1346-51.
262. Gary J. Bennett and Y.-K. Xie. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33 (1988) 87-107.
263. Редер А.С., Андронаті С.А., Головенко М.Я., Павловський В.І., Кабанова Т.А., Халімова О. Ларіонов В.Б. Волощук Н.І. Застосування 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону для

гальмування нейропатичного болю та судом різної етіології. Патент України 2017, № 115205

264. Luo, Z. David. Pain research - methods and protocols, 2ed ed. New York : Humana Press; 2012. 287p

265. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: S2–S8.

266. Kenneth Cohen, Nataliya Shinkazh, Jerry Frank, Igor Israel, Chris Fellner. Pharmacological Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. *P.T.* 2015 Jun; 40(6): 372, 375-388.

267. Köhler, O., Benros, M.E., Nordentoft, M., Farkouh, M.E., Iyengar, R.L., Mors, O., Krogh, J. (2014) Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry.* 71:1381-91.

268. Barkun, A., Leontiadis, G. (2010). Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med.* 123:358-66.

269. Becker M., Kurt A.M- Infratod neck-CT and MR-imaging versus histopatology, *Radiology,*- 2001,2,11,-23-38

270. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации. *Российский онкологический журнал* — 2000. — №1. — с. 5-20.

271. Васильев П.В. Методические аспекты проведения мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии у больных раком гортани. *Материалы Всероссийского научного форума "Радиология 2005".* — Москва, 2005. — С. 64.

272. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Юдин А.Л., Сологубова Г.Ф., Васильев П.В., Кушхов О.А. — . "Значение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии в комплексной диагностике и при планировании объема операции по поводу рака гортани" // *Материалы V*

научн-практической конференции "Фармакологические и физические методы лечения в отоларингологии", Москва, 2006.

273. Юдин А.Л., Сдвижков А.М., Васильев П.В., Кожанов Л.Г. "Клинико-диагностическое значение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии (МСКТ) при раке гортани" // Материалы Всероссийской конференции с международным участием "Новые информационные технологии в медицине". — Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2007. — № 3. — С. 26.

274. Соколов В.Н., Шавладзе З.Н., Пилипюк Н.В., Евчев Ф.Д., и др. "Трехмерная реконструкция и виртуальная эндоскопия злокачественных опухолей гортани. "Журнал клинической информатики и медицины», 2009

275. Соколов В.Н., Евчев Ф.Д., Варешкина М.А. "Критерии лучевой диагностики новообразований парафарингеального пространства" X съезд отоларингологов Украины, 2010.

276. Соколов В.Н., Шавладзе З.Н. и др. "Лучевые методы исследования в диагностике рака гортани и глотки на ранних стадиях." Материалы V11 Международной конференции "Высокие медицинские технологии XXI века" Испания, Бенидорм, 1 секция, 2011.

277. Green JP, Arber DA, Glader B. (eds.) Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 2278.

278. Андрияка АА. Анемия злокачественного новообразования: особенности ведения пациентов. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2018. 4(2): 223 – 229.

279. Atanasiu V., Manolescu B., Stoian I. Hepsidin – central regulator of iron metabolism. E.J. Haematol. 2007; 78(1): 3-10.

280. Видиборець СВ, Андрияка АО. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури). Сімейна медицина. 2017; 1(69):154 – 157.

281. Матлан ВЛ. Анемія при злоякісних захворюваннях: диференційна діагностика та особливості лікування. *Здоров'я України*. 2015; жовтень: 26-27.
282. Шпарик ЯВ. Анемія при солідних пухлинах. *Здоров'я України*. 2015; жовтень: 10.
283. Титов ЕВ. Современные методы диагностики и прогноза уротелиальных раков мочевого пузыря. *Проблеми безперервної медичної освіти і науки*. 2018; 2(29): 86-91.
284. Available at: <http://www.esmo.org>
285. Dabbs DJ. (ed.) *Diagnostic immunochemistry*. 2<sup>nd</sup> edition. Edinburg: Churchill Livingstone, 2006. 848.
286. O'Donoghue PM, McSweeney SE, Jhaveri K. Genitourinary imaging: current and emerging application. *J. Postgrad. Med.* 2010; 56(2):131 – 139.
287. Patel T, Pitman M, McKiernan JM. Bladder cancer: a review of clinical management and prognostic factors. *Minerva Urol. Nephrol.* 2010. 62; 4: 377 – 386.
288. Youssef RF, Shariat SF, Kapur P. Expression of cell cycle-related molecular markers in patients treated with radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the bladder. *Hum. Pathol.* 2011. 42; 3: 347–355.
289. Protzel C, Hakenberg OW. Molecular markers in the diagnostics and therapy of urothelial cancer. *Urol. Ann.* 2010. 49; 11: 1415–1424.
290. Todenhofer T, Hennenlotter J, Kuhs U. Expedient combination of urine markers enhances their diagnostic performance in the detection of urothelial carcinoma. *Eur. Urol. Suppl.* 2013. 12; Issue 1: 364.
291. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. *The 2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France; International Agency for Research of Cancer. *European Urology*. 2016. 70: 101–119.
292. Dudzic E, Goepel JR, Catto J. Global epigenetic profiling bladder cancer. *Epigenomics*. 2011. 3;1:35-45.



293. Цмокалюк ЕН, Маслякова ГН. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. 5;4: 608–611.
294. Zarei S, Frank I, Boorjian SA. Prognostic significance of measured depth of invasion of urothelial carcinoma of the bladder compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 Classification. J. Urol. 2012. 188; 5: 1706–1711.
295. Масляков ГН, Понукалин АН, Цмоколюк ЕН. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. 5; 4: 608–611.
296. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI. Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma J. Urol. 2007. 177;2:481–487.
297. Tena-Suck ML, Alarcon A, Rosl F. E-cadherin expression in male urethral smears and correlation with PCR-based detection of human papillomavirus infection. Diagnostic Cytopathology. 2010. 38;8:583–589.
298. Семенов ЭВ, Мазаев АВ, Зуков ЗА, Куртасова ЛМ. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря. Сибирское медицинское обозрение. 2015. 5:13–22.
299. Magali VS, Ruth O, Francis F. Membrane type I matrix metalloproteinase detection in tumors, using the Iodinated endogenous tissue inhibitor 2 of metalloproteinases as imaging agent. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2010. 4:510-520.
300. Manello F, Luchetti F, Falcieri E. Multiple roles of matrix metalloproteinase during apoptosis. Apoptosis. 2005;10:19-24.
301. Видиборець С.В. Тромбоцитоз - як диференційно-діагностична проблема в клінічній практиці. Сімейна медицина. 2017;1(69):115 – 119.
302. Видиборець С.В. Тромбоцитопенія - як диференційно-діагностична проблема в клінічній практиці. Сімейна медицина. 2017;2(70):128 – 133.

303. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.
304. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учебное пособие / В.С. Камышников [и др.]. Минск: Адукацыя і выхаванне, 2011. 320 с.
305. Головкина Л.Л. Антигены тромбоцитов и их значение в медицине (обзор литературы) Гематология и трансфузиология. 2010; 4: 24–31.
306. Донсков С.И. Группы крови человека: руководство по иммуносерологии. М.: ИП Скороходов В.А., 2011. 1016 с.
307. Дьяконов Д.А., Федоровская Н.С., Овсепян В.А., Фокина Е.С. Патоморфология мегакариоцитов в трепанатах костного мозга у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с учетом мутации V617F в гене JAK-2. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2017; 3(4):707–712.
308. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия. К.: Медкнига, 2011. 240 с.
309. Курлович И.В., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Рудова И.С. Агрегационная функция тромбоцитов у беременных женщин с тромбогенными мутациями при невынашивании беременности. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2017;3(4): 747–754.
310. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. 480 с.
311. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 264 с.
312. Сергиенко Л.И. Особенности лабораторных методов подсчета тромбоцитов. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2015; 2 (14):119–125.

313. Ткаченко В.І., Алексейченко О.І., Горішній І.І. Синдром тромбоцитопенії в практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2017; 5(73):78–82.
314. Шороп Є.В., Шороп С.М. Ефективність деяких морфологічних показників тромбоцитів для діагностики ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2017;39:222–229.
315. Arber D.A., , Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Bellau M.J., Bloomfield C.D., Gazzola M., Vardimar J.W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. 127; 20: 2391–2405.
316. Barbui T., Thiele J., Carobbio A., Guglielmeilli P., Ramaldi A., Vannucchi A.M., Tefferi A. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am. J. Hematol*. 2014;89; 6: 588–590.
317. Beer P.A., Erber W.N., Campbell P.J., Green A.R. How i treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011; 117: 1472–1482.
318. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009; 23: 177–189.
319. Cybulska A., Meintker L., Ringwald J., Krause S.W. Measurements of immature platelets with hematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br. J. Haematol*. 2017. 177; 4: 612–619.
320. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 3378–3384.
321. Gisslinger H., Wolfler A., Burgstaller S. et al. Clinical impact of bone marrow morphology for the diagnosis of essential thrombocythemia: comparison. *Leukemia*. 2016; 30; 5: 1126–1132.
322. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood*. 2008; 111: 981–986.

323. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor: looking back and looking forward. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 55 – 62.
324. Tang Y.T., He P., Li Y.Z., Chen H.Z. Diagnostic value of platelet indices and bone marrow megakaryocytic parameters in immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2017. 28; 1: 83-90.
325. Varga-Szabo D., Braun A., Neiswandt B. Calcium signaling in platelet. *J. Tromb. Haemost.* 2009; 7: 1057–1066.
326. White J.G., Krumwiede M. Some contribution of electron microscopy to knowledge of human platelets. *Tromb. Haemost.* 2007; 98: 69–72.
327. Green JP, Arber DA, Glader B. (eds.) *Wintrobe's clinical hematology.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2014. 2278.
328. Avtandilov G.G. *Medical morphometry: A guide.* Meditsina: Moscow, 1990. 384 p. (in Russian). Available from: [https://www.studmed.ru/avtandilov-gg-medicinskaya-morfometriya-rukovodstvo\\_1b774477a1a.html](https://www.studmed.ru/avtandilov-gg-medicinskaya-morfometriya-rukovodstvo_1b774477a1a.html)
329. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal Netw.* 2000. Vol. 19, No 8. P. 11–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.19.8.11>
330. Ryabukha O., Dronyuk I. The portraits creating method by correlation analysis of hormone-producing cells data. *Proceedings of the 1<sup>st</sup> International Workshop on Informatics & Data-Driven Medicine (IDDM 2018).* Lviv, Ukraine, Nov. 28-29, 2018. *CEUR Workshop Proceedings-Series.* 2018. Vol. 2255. P. 135–145. View Record in Scopus: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-85057891332&partnerID=MN8TOARS>
331. Ryabukha Olha I. Conceptual approaches to the study of the thyroid gland at different levels of its integration into the body. *J Endocrinology and Disorders.* 2020. Vol 4, No 1. Doi: 10.31579/2640-1045/047
332. Ryabukha O.I. Perspectives of applying new approaches to the implementation of mathematical technologies in the study of cell activity. *Medical*

Informatics and Engineering. 2018. No 1, P. 67–75 (in Ukrainian). DOI: <http://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8894>

333. Riabukha O. Application of new information technologies for the study of cell activity. Proceedings of the XI<sup>th</sup> International Conference on Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH 2015). Lviv-Polyana, Ukraine, Sep. 2-6, 2015. Lviv: Lviv Polytechnic Publishing House; 2015. P. 69–71. View Record in Scopus: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84959910246&partnerID=MN8TOARS>

334. Gupta M.M. Forty-five years of fuzzy sets and fuzzy logic – A tribute to Professor Lotfi A. Zadeh (the father of Fuzzy logic). *Scientia Iranica*. 2011. Vol. 18, No 3. P. 685–690. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scient.2011.04.023>

335. Yadav S. Correlation analysis in biological studies. *J Pract Cardiovasc Sci*. 2018. No 4. P. 116–121. DOI: [https://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs\\_31\\_18](https://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_31_18)

336. Ryabukha O.I., Dronyuk I.M. Application of correlation analysis in cytology: Opportunities to study specific activity of follicular thyrocytes. *Regul Mech Biosyst*. 2019. Vol. 10, No 3. P. 345–351. DOI: <https://dx.doi.org/10.15421/021953>

337. Ryabukha O.I. Search for markers of changes of the synthetic activity of thyrocyte under the influence of iodine reception in iodine deficiency conditions. *World of Medicine and Biology*. 2018. Vol. 65, No 3. P. 179–185. DOI: <https://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-179-185>

338. Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 років / Стратегічна дорадча група з питань реформування системи охорони здоров'я в Україні,. 2015. – 41 с. – [Електронний ресурс]. Режим доступу:<http://healthsag.org.ua/strategiya/>– Назва з екрану.

339. Нова модель надання первинної медико-санітарної допомоги – досвід пілотних регіонів / В. М. Лехан, В. Г. Гінзбург, Л. В. Крячкова, М. В. Шевченко // *Wiadomoscilekarskie*. – 2014. – №2, т. LXVII. – С. 210–214.

340. Закон України „Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення” 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/T172168.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T172168.html)– Назва з екрану.

341. Наказ МОЗ України від 19.03.2018 № 503 «Про затвердження Порядку вибору лікаря, який надає первинну медичну допомогу, та форми декларації про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу». Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 21 березня 2018 р. за № 347/31799. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0347-18>– Назва з екрану.

342. Порядок організації надання медичної допомоги та забезпечення маршрутів пацієнта лікарем загальної практики – сімейним лікарем при різних клінічних станах та захворюваннях / Л. Ф. Матюха, В. М. Лехан, Н. Г. Гойда та інш. – К. : МОЗ України; НМАПО ім. П. Л. Шупика, УІСД, Дніпропетровська ДМА, Запорізька МАПО, Чернівецьке УОЗ, 2011. – 43 с.

343. Постанова КМУ „Про затвердження Порядку реалізації державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій для первинної медичної допомоги на 2018 рік” від 25.04.2018 р. № 407 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/458646>. – Назва з екрану.

344. Наказ МОЗ України від 29.07.2016, № 801 «Про затвердження Положення про центр первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та положень про його підрозділи». Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 22 серпня 2016, № 1167/29297. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1167-16>– Назва з екрану.

345. Медичні кадри та мережа закладів охорони здоров'я системи МОЗ України за 2017–2018 роки; Держ. заклад «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ, 2019. 68 с.
346. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2017 – 2018 роки, МОЗ України. Київ, 2019. – 192 с.
347. Слабкий Г.О. Рівень самооцінки лікарями загальної практики-сімейними лікарями особистих теоретичних знань і практичних вмінь та знань і вмінь сімейних/ Г.О. Слабкий, О.С. Щербинська //The unit of science. June, 2019 - С.70-72.
348. Щербинська О.С. Надання лікарями загальної практики – сімейними лікарями акушерсько-гінекологічної допомоги та характеристика взаємоз'язку первинної ланки з акушерсько-гінекологічними службами/О.С. Щербинська, Г.О.Слабкий // Сімейна медицина. 2019 . - №3-. – С. 63-67.
349. Khan, A.T., Shehmar, M., Gupta, J.K. “Uterine fibroids: current perspectives.” In J Womens Health 6.2 (2014): 95-114. doi: 10.2147/IJWH.S51083.
350. Donnez, J., Dolmans M.M. ”Uterine fibroid management: From the present to the future.” Hum Reprod Update 22.6 (2016): 665-86. doi: 10.1093/hum upd / dmw 023.
351. Safarova, S.M. “Morphological characteristics of uterine fibroids among women of reproductive age.” Journal of Obstetrics and Women’s Diseases 66.1 (2017): 27-31. doi: 10.17816/JOWD66127-31.
352. Torok, P., Poka, R. “Diagnosis and treatment of uterine myoma.” Orv Hetil. 157.21 (2016): 813- 9. doi: 10.1556/650.2016.30435.
353. Laughlin-Tommaso, S.K. “Alternatives to hysterectomy: management of uterine fibroids.” Obstet Gynecol Clin North Am 43.3 (2016): 397- 413. doi: 10.1016/j.ogc.2016.04.001.
354. Semeniak, A.V., Yuzko, O.M., Nitsovykh, I.R. “Uterine leiomyoma and pregnancy.” Neonatology, surgery and perinatal medicine 8.2 (2018): 93-98. doi: 10.24061/2413-4260/VIII.2.28.2018.14.

355. Shapovalova, A.I. “Uterinefibroid and reproduction.” *Journal of Obstetrics and Women’s Diseases* 68.1 (2019): 93-101. doi: 10.17816/JOWD68193-101.
356. AAGL Practice Report. “Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas.” *J Minim Invasive Gynecol* 19.2 (2012): 152-171. doi: 10.1016/ j.jmig.2011.09.005.
357. Концепція інформатизації охорони здоров’я України. – [Електронний ресурс]. – URL: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12639-pro\\_20190604\\_1\\_dod](https://moz.gov.ua/uploads/2/12639-pro_20190604_1_dod).
358. Павлов, С. В., Аврунін, О. Г., Злепко, С. М., Бодянський, Є. В., Колісник, П. Ф., Лисенко, О. М., Чайковський, І. А., Філатов, В. О. (2019). *Інтелектуальні технології в медичній діагностиці, лікуванні та реабілітації: монографія*. С. В. Павлов, О. Г. Аврунін (ред). Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К».
359. Поворознюк, А. І., Поворознюк, О. А., Мумладзе, Г. Р. (2017). Інформаційна підтримка діагностично-лікувальних заходів у медицині. *Інформаційні технології та комп’ютерна інженерія*, (1), 30-36.
360. Аврунін, О. Г., Бодянський, Є. В., Калашник, М. В., Семенець, В. В., Філатов, В. О. (2018). *Сучасні інтелектуальні технології функціональної медичної діагностики*. Харків: ХНУРЕ.
361. Білобородова Т.О., Скарга-Бандурова І.С. (2018). Комплексний підхід до обробки різнорідних медичних даних з відсутніми значеннями. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ»*, (1318), 180-187.
362. Штофель Д. Х., Коваль Л. Г., Злепко С. М., Космач Л. В. (2013). Медична система прийняття та підтримки прийняття рішень. *Вісник НТУ «ХПІ». Серія: Інформатика та моделювання*, (992), 167-172.
363. School of Medicine: Stanford Medicine 2017 Health Trends Report Harnessing the Power of Data in Health, 2017. [Електронний ресурс]. – URL: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/smnews/documents/StanfordMedicine/HealthTrendsWhitePaper2017.pdf>



364. Bulavenko O.V., Muntian O.A. (2018). Peculiarities of the diagnostics of miscarriage in early terms in women with recurrent miscarriage. *Galician medical journal*, (1), 177-189.

365. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. // *Fertil Steril.* – 2012. – № 98(5). – P. 1103–1111.