



**MULTIDISCIPLINARY MEDICINE
AND HUMAN HEALTH
THEORETICAL AND METHODOLOGICAL
FOUNDATIONS OF THE INNOVATIVE
DEVELOPMENT OF THE HEALTH CARE
SYSTEM IN THE INFORMATION SOCIETY**



**MULTIDISCIPLINARY MEDICINE AND HUMAN HEALTH.
THEORETICAL AND METHODOLOGICAL FOUNDATIONS
OF THE INNOVATIVE DEVELOPMENT OF THE HEALTH
CARE SYSTEM IN THE INFORMATION SOCIETY**

Monograph

Edited by Lidiia Butska

The University of Technology in Katowice Press

2024

Editorial board :

Lidiia Butska – DSc in Natural medicine, PhD in Medical Rehabilitation, Physiotherapy, Professor, Associate Professor, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv (Ukraine)

*Nadiia Chernukha – DSc, Professor,
Taras Shevchenko National University of Kyiv (Ukraine)*

*Viktor Chernyak – DSc, Professor, Taras Shevchenko National University of Kyiv,
Director of the University Clinic (Ukraine)*

*Olha Kovalova – Doctor of Psychological Sciences, Professor,
Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University (Ukraine)*

Aleksander Ostenda – Professor AS, PhD, Academy of Silesia

*Tadeusz Pokusa – Professor ANS-WSZiA, PhD, Academy of Applied Sciences
Academy of Management and Administration in Opole*

Scientific reviewers :

Volodymyr Bulda – DSc, Professor, Taras Shevchenko National University of Kyiv (Ukraine)

*Nadiya Dubrovina – CSc., PhD, Associate Professor,
Bratislava University of Economics and Management (Slovakia)*

The authors bear full responsible for the text, data, quotations, and illustrations.

Copyright by Academy of Silesia, Katowice, 2024

ISBN 978-83-969890-8-6

DOI: 10.54264/M035

Editorial compilation :

The University of Technology in Katowice Press
43 Rolna str., 40-555 Katowice, Silesia Province, Poland
tel. (32) 202 50 34; fax: (32) 252 28 75
email: kontakt@wydawnictwo.wst.pl
www.wst.pl, www.wydawnictwo.wst.pl

TABLE OF CONTENTS

PREFACE	5
1. PATHOGENETIC AND MOLECULAR MECHANISMS DISORDERS OF SPERMATOGENESIS AND INITIATION OF TESTICULAR CARCINOGENESIS (LITERATURE REVIEW) <i>(Svitlana Bazalytska)</i>	7
2. CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE APPLICATION OF PHYSICAL THERAPY AS A COMPONENT MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN COMBATANTS AFTER COMBAT CLOSED CRANIAL BRAIN INJURY (BRAIN CONTUSIONS) <i>(Lidiia Butska)</i>	24
3. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMBINED PATHOLOGY – THE KEY PATHOGENIETIC ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN DISEASE PROGRESSION <i>(Svitlana Bychkova)</i>	47
4. SOCIAL AND PEDAGOGICAL PRACTICES OF SOCIAL REHABILITATION IN UNITED TERRITORIAL COMMUNITIES <i>(Nadiia Chernukha)</i>	63
5. MANUFACTURE AND CLINICAL APPLICATION OF AUTOLOGOUS STEM CELLS FOR TREATMENT OF CHRONIC LOWER-LIMB ISCHEMIA <i>(Viktor Chernyak)</i>	82
6. CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL, NEUROIMAGING AND HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF MIGRAINE STATUS AND APPROACHES TO ITS TREATMENT <i>(Iuliia Didkova)</i>	108
7. BORDERLINE MENTAL DISORDERS IN CHILDREN 7-10 YEARS OLD (CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS) <i>(Sergey Dybkalyuk)</i>	118
8. DEGENERATIVE-DYSTROPHIC LESIONS OF THE SPINE WITH COMPRESSION SYNDROME OF THE SPINAL ARTERY. DIAGNOSIS AND TREATMENT <i>(Dmytro Kostenko)</i>	148

9. MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PEOPLE <i>(Olena Mialovytska)</i>	167
10. DETERMINATION OF PROSPECTIVE CLINICAL AND ORGANIZATIONAL APPROACHES TO THE IMPROVEMENT OF SECONDARY PREVENTION OF SKIN EPIDERMAL DYSPLASIA <i>(Olena Oshyvalova)</i>	178
11. TO THE PROBLEM OF STUDYING THE THYROID GLAND AT THE SYSTEM-SOMATIC LEVEL: INFLUENCE OF ORGANIC AND INORGANIC IODINE UNDER CONDITIONS OF POTENTIATED IODINE DEFICIENCY <i>(Olha Ryabukha)</i>	203
12. CYBERSQUATING: CONCEPT, ESSENCE, HISTORY OF EMERGENCE AND PREVENTIVE METHODS OF PROTECTION AGAINST IT IN HEALTH PROTECTION <i>(Valentin Ryzhak)</i>	221
13. AUTOLOGOUS CORD BLOOD TRANSFUSION AS A NEW BIOTECHNOLOGICAL APPROACH IN NEONATAL CARDIAC SURGERY <i>(Yanina Tkachenko)</i>	241
14. RESILIENCE IS A FACTOR IN A PERSON'S PSYCHOLOGICAL STABILITY WHEN FACED WITH CHALLENGES AND CHANGES <i>(Hanna Varina)</i>	256
15. SOCIAL REHABILITATION PRACTICES OF FORMING A TOLERANT ATTITUDE TOWARDS A PERSON WITH SPECIAL EDUCATIONAL NEEDS IN THE CONDITIONS OF AN INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION <i>(Maryna Vasylieva–Khalatnikova)</i>	276
16. MEDICAL-PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS OF REHABILITATION IN OBSTETRICS: STUDY OF THE LEVEL OF PSYCHOLOGICAL READINESS FOR MATERNITY AND ITS INFLUENCE ON THE COURSE OF PREGNANCY <i>(Nataliya Vladymyrova)</i>	295
ANNOTATION	316
ABOUT THE AUTHORS	323

PREFACE

Monograph **"Multidisciplinary Medicine and Human Health. Theoretical and Methodological Foundations of the Innovative Development of the Health Care System in the Information Society"** is dedicated to the analysis of multidisciplinary approaches of various areas of clinical, preventive and rehabilitation medicine, mental health, and social rehabilitation.

Since the international community recognizes that the balanced development of society is a priority in matters of international cooperation and interaction, the issue of human health, as the main component of the health of a developed society, is publicly relevant.

Our integrative goal is to combine disparate components and priority components of global social processes.

In the modern conditions of European integration, both in Ukraine and in Europe and the world, the issue of multidisciplinary, complex, and multilevel development of a physically, emotionally and spiritually healthy person, as a structural unit of a healthy society, is relevant.

The reason is that the innovative development of the health care system is possible only in conditions of sustainable development of human society.

And the development of modern society is the cause and effect of ensuring favorable conditions for the constant and purposeful development of all components of human health, in the context of achieving full physical, psychological, social, and economic well-being, and not only overcoming some of the most threatening pathological conditions, wars, traumatization, violation of ecological mechanisms, destructive tendencies emanating from individual authorities, whose state structure is experiencing stagnation and is artificially supported through violence and aggression on the part of government circles and weapons.

It is generally accepted that health is the result of a harmonious combination of physical, psychological, and social components of development. Only achieving a balance between them will allow us to move to such a development of society that develops natural and human resources and directs them to ensure that the quality and safety of life of future generations is higher than the quality and safety of life of our contemporaries.

Ensuring the development of the health care system in the national, European, and global world context requires not so much new technical means or technologies as the adjustment of society's goals and objectives, in the direction of changing social relations and the formation of such a health care system, which will be aimed at disease prevention and rehabilitation of people who have suffered certain diseases and injuries, both physical and mental.

The main principles of the modern health care system are the formation of the correct spiritual foundations of human development, manifested in the development of the Spirit, Soul and Body, mutual respect and support for everyone, education of a conscious attitude, responsibility, and psychological support from early childhood of each person, education of correct habits, a combination of harmonious physical development and emotional intelligence of the individual.

The development of health care must be combined with the protection of nature and the planet's resources, the regulation of basic human needs and their transfer to the field of ecological, natural trends, instead of the development of consumerism and technocratism; development of the health care system in the direction of providing affordable, high-quality medical care to all citizens on the basis of equality and social justice; close cooperation and innovative development of all

health care systems of the world based on comprehensive friendly support, as well as taking into account the resources, knowledge and skills that came to us from our ancient ancestors.

It is very important to develop and maintain health traditions of national cultures and trends, considering social self-determination and cultural diversity while preserving the integrity of the ecosystem.

If the goal of the world is a spiritually, mentally, physically and socially healthy and mature person, then harmony, peace, justice and consciousness, environmentalism will win in this world, which will provide a truly huge resource for innovative health development, will lead to the stopping of existing pandemics and global pathological trends, such as oncology, diabetes, heart disease, depression, pain syndromes, obesity, etc.

To achieve a balance, the principle of preserving cultural and natural heritage in health care systems at all levels must be harmoniously combined with the principle of innovation and creative identifying the implementation mechanisms of this approach is the content of this publication.

The monographic study presents multi-branch and multi-disciplinary scientific developments that reveal various aspects of the development of human health and society, mechanisms of medical-social-psychological support for sustainable human development, including in conditions of crisis and war, pathogenetic and etiological aspects of the development of pathological conditions, common in human society, diagnostic and terminological aspects of managing patients with various types of pathologies, characteristics of innovative therapeutic and surgical technologies introduced in Ukraine during the war for the effective treatment of gunshot wounds and patients with chronic pathological processes. of different genesis and localization, etio-pathogenesis, diagnosis, and management of patients with the most complex clinical profiles in dermatology, neurology, surgery, endocrinology, rehabilitation medicine, etc., including the use of innovative technologies, methods and techniques, a description of the unique experience of Ukrainian doctors-scientists, social rehabilitation specialists and clinical psychologists.

The monograph consists of 16 chapters written by scientists working in health care of Ukraine of various specialties and professions, arranged in alphabetical order of their last names.

Within the framework of the presented monograph, 3 chapters are devoted to the work of social rehabilitators, one chapter highlights the experience of clinical psychologists, two chapters are written by leading Ukrainian neurologists and open the issue of early diagnosis and treatment of patients suffering from stroke and migraine, 2 chapters are devoted to issues of physical rehabilitation medicine and physical therapy, the other 6 sections are devoted to the latest scientific developments in the field of dermatology, endocrinology, urology, neonatology, the use of stem cells in clinical medicine, and one of the sections is devoted to issues of medical law.

Therefore, our monograph covers a wide multi-disciplinary spectrum of health care issues in its multi-disciplinary concept, is a collection of original modern research works of domestic scientists and will be interesting for familiarization by all specialists who work in various directions of preservation and development of Human Health.

*Professor Lidiia Butska,
The Head of the NGO "Ecology and Health"
MD, MPT, MPbH,
Doctor of Medical Sciences in Natural Medicine,
PhD in Medical Rehabilitation, Physiotherapy,
Ass. Professor of the Department of Internal Medicine
of the Educational and Scientific Centre
«Institute of Biology and Medicine» of
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine*

1. PATHOGENETIC AND MOLECULAR MECHANISMS DISORDERS OF SPERMATOGENESIS AND INITIATION OF TESTICULAR CARCINOGENESIS (LITERATURE REVIEW)

Svitlana Bazalytska

State Institution "Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

ПАТОГЕНЕТИЧНІ І МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ТА ІНІЦІАЦІЇ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ЯЄЧКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Світлана Базаліцька

ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

Вступ

Протягом останніх років в Україні спостерігається тенденція до зростання захворюваності на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ), які зустрічаються у 3–4 випадках на 100 000 чоловічого населення та посідають четверте місце серед причин летальності від онкологічних захворювань серед молодих чоловіків [1]. В той час, як захворюваність на новоутворення яєчка в США складає 3,1, а Англії та Канаді – 2,5, в Японії – 0,97 на 100 000 чоловічого населення на рік [2]. Пік захворюваності на ГПЯ припадає на чоловіків репродуктивного віку від 20 до 40 років [3]. Серед етіологічних факторів у канцерогенезі яєчка особливу увагу привертає зв'язок герміногенних пухлин яєчка з чоловічою неплідністю, який підтверджують у багатьох дослідженнях [4, 5].

За даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRE), в Україні на неплідність страждає більше 1 млн подружніх пар, що становить 15-17% [6]. Останніми десятиріччями показники репродуктивного здоров'я чоловіків знижуються в багатьох країнах світу, але в Україні вони мають стрімку вкрай негативну тенденцію [7].

Ситуація із захворюваністю населення в Україні ускладнюється за рахунок антропогенного забруднення радіоактивними відходами у зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС. Медичні наслідки аварії стали предметом багатьох досліджень останніх років. Сьогодні вже не залишилось сумнівів щодо значного канцерогенного впливу низьких доз іонізуючого опромінення на організм людини [8, 9]. Стало відомо, що під впливом іонізуючого опромінення хронічне запалення не тільки може розвинути, але й може посилюватися та змінюватися в молекулярній основі, підвищуючи ризик канцерогенезу [10]. Відомо також, що іонізуюче опромінення має негативний вплив на сперматогенез [11, 12].

Новим перспективним напрямком сучасної медичної науки є молекулярні дослідження, особливо, в зв'язку з високою діагностичною цінністю молекулярних маркерів, а також із успіхами таргетної терапії, яка відкрила нові можливості в лікуванні деяких імунних, генетичних та онкологічних захворювань [13, 14]. Основою для розробки нових препаратів таргетної терапії є протеїни, які виявляються імуногістохімічними методами, що прицільно можуть впливати на ключові ланки патогенетичного процесу. У зв'язку з цим означені методи лікування отримали загальну назву «таргетна терапія» (від англ. target – ціль, мішень).

Зокрема, молекулярними дослідженнями останніх років встановлено, що система убіквітин-протеасомного внутрішньоклітинного протеолізу задіяна в найважливіших процесах розвитку та диференціації клітин, проліферації, реакціях клітин на стрес та пошкодження, а також в процесі неоплазії [15]. Враховуючи це, можна передбачити, що структурні та функціональні пошкодження компонентів убіквітин-протеасомної системи можуть відігравати значну роль і в порушенні сперматогенезу при чоловічій неплідності, і в канцерогенезі тестикулярної тканини.

Завдяки молекулярним дослідженням також стало відомо, що трансмембранні білки Claudin 11 та Occludin, які складають основу щільних замикальних контактів і утворюють тканинні бар'єри, в тому числі – гематотестикулярний бар'єр, а також цитокіни, зокрема TGF-бета, відіграють важливу роль у регуляції гематотестикулярного бар'єру, сперматогенезу та задіяні при канцерогенезі яєчка [16].

Але, залишається багато відкритих питань: які морфологічні зміни тканини яєчка є передраковими з високим ризиком неоплазії; які патогенетичні молекулярні механізми чоловічої неплідності та герміногенних пухлин яєчка, за яких умов відбувається малігнізація і які екологічні фактори можуть ініціювати канцерогенез в яєчку. Окреслене коло питань визначають актуальність обраної теми представленого огляду літератури.

Мета дослідження – аналіз даних літератури, присвяченої вивченню передракових змін в тканині яєчка і молекулярних змін, які можуть ініціювати канцерогенез, для майбутнього визначення показників ранньої діагностики герміногенних пухлин яєчка і розробки профілактичних заходів.

1. Зв'язок порушень сперматогенезу з розвитком герміногенних пухлин яєчка

За даними літератури, більшість (90-95%) новоутворень яєчка мають будову герміногенної пухлини яєчка (ГПЯ) [17]. Передракові зміни в яєчку, пов'язані з постпубертатними злоякісними ГПЯ, були вперше виявлені та описані на початку 1970-х років та підтверджені низкою подальших досліджень [18, 19].

До недавнього часу ця наукова теорія походження ГПЯ мала суперечності та ряд розбіжностей, що стосувалися, переважно, назви преінвазивних передракових змін. Спочатку передракові зміни в яєчку мали назву «карцинома in situ» («carcinoma in situ» (CIS)), також були відомі назви «інтратубулярна неоплазія герміногенних клітин некласифікована» («intratubular germ cell neoplasia, unclassified» (IGCNU)) та «тестикулярна інтратубулярна герміногенно-клітинна неоплазія» («testicular intraepithelial neoplasia» (TIN)).

У статті [20] переглядається історія відкриття передракових станів яєчка та розбіжностей, що стосувалися їх назв, та подається обґрунтування нової назви преінвазивних уражень яєчка, що була узгоджена, схвалена та представлена у класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), яка була опублікована 2016 року: «неоплазія герміногенних клітин in situ» («germ cell neoplasia in situ» (GCNIS)). Наразі, Germ cell neoplasia in situ (GCNIS) – це рекомендований ВООЗ термін для позначення передракових уражень яєчка.

Четверте видання класифікації урогенітальних пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 2016 р. також містить суттєві зміни, які були внесені на основі сучасних даних, отриманих за допомогою молекулярно-генетичних та імуногістохімічних досліджень. Так, відповідно до нової класифікації, герміногенні пухлини яєчка розділені на дві фундаментальні групи: перша – пухлини яєчка, похідні від GCNIS; друга – пухлини, що не походять з GCNIS. Сперматоцитарна семінома була визначена як сперматоцитарний рак та поміщена до групи пухлин, не пов'язаних із GCNIS [21, 22].

GCNIS-похідні пухлини: семінома (Seminoma); ембріональний рак (Embryonal carcinoma); пухлина жовткового мішка (Yolk sac tumor); пухлини жовткового мішка (саркоматоїдна пухлина жовткового мішка /саркома не уточнена), (YST: (Sarcomatoid YST / sarcoma NOS)); трофобластична хоріонкарцинома, інші трофобластичні пухлини

(Trophoblastic Choriocarcinoma, Other trophoblastic tumors); тератома, постпубертатний тип (Teratoma, postpubertal type).

Пухлини, що не походять з GCNIS: сперматоцитарний рак (сперматоцитарний рак з саркомою) (Spermatocytic tumor (Spermatocytic tumor with sarcoma)); пухлина жовткового мішка, препубертатний тип (YST, prepubertal type), тератома, препубертатний тип (Teratoma, prepubertal type) [22].

Причини виникнення пухлин яєчка дотепер остаточно не з'ясовані, але відомі фактори, які відіграють важливу роль в їх розвитку. Відомо, що розвиток GCT, супроводжується змінами спермограми у вигляді олігозооспермії та азооспермії, що свідчать про порушення сперматогенезу у таких хворих. Багато досліджень вказують на можливий зв'язок порушень сперматогенезу з розвитком GCT [4, 5, 23, 24]. Зокрема, в результаті обстеження 3847 неплідних чоловіків та аналізу аналогічної групи чоловіків загальної популяції було встановлено, що кількість випадків діагностованого раку яєчка у неплідних чоловіків у 20 разів перевищує аналогічний показник у загальній популяції чоловіків [24].

Вивчення біопсій яєчка, які проводились з приводу чоловічої неплідності, дозволили N. E. Skakkebek і співавт. [4, 25], віднести неплідних хворих до групи підвищеного ризику виникнення пухлини яєчка. Хоча, окремі дослідники не знаходять ризику розвитку герміногенних пухлин яєчка при порушеннях сперматогенезу [26].

Яєчко – гормонально активний і гормонально залежний орган, і дані літератури свідчать про роль ендокринних порушень в етіології пухлин яєчка. Так, відомим є факт, що вікові піки виникнення пухлин цієї локалізації співпадають з підйомами гонадотропінів у крові в антенатальному періоді, в періоди статевого дозрівання та вікової інволюції [27, 28].

Аналогічні гормональні зміни мають місце і у хворих на чоловічу неплідність, зокрема, при секреторній неплідності. Існують дослідження, в яких повідомляють про розвиток герміногенних пухлин у хворих на чоловічу неплідність, у яких з приводу олігозооспермії проводилось лікування хоріонічним гонадотропіном або синтетичними аналогами тестостерону (кломіфеном, местеролоном) [29].

Багато дослідників пов'язують крипторхізм із підвищеним ризиком раку яєчок [30, 31].

На цей час виявлено специфічні генетичні зміни, характерні для даної групи пухлин. При всіх гістологічних типах GCT виявляється ізохромосома короткого плеча хромосоми 12 у формі i (12p) [32].

Неоплазія герміногенних клітин *in situ* (GCNIS), що вважається попередником більшості GCT, демонструє аналогічні хромосомні зміни, а також мутації гена p53 у 66% випадків. GCNIS є неінвазивним раком, оскільки атипові клітини розташовані у сім'яних каналцях. В той же час, GCNIS не виявляється при сперматоцитарних семіномах у літніх чоловіків, пухлинах жовткового мішка та зрілих тератомах у немовлят [33], що цілком відповідає останній класифікації GCT [22].

За даними деяких дослідників GCNIS можна спостерігати в тканині яєчка, що оточує пухлину, у 90% випадків [34], а також у тканині яєчка у чоловіків з ризиком розвитку новоутворень яєчка внаслідок крипторхізму в анамнезі, при синдромі Кляйнфельтера, у родичів хворих на рак яєчка (батько чи брат), у тканині контралатерального яєчка, при дисгенезії гонад чи чоловічій неплідності [4, 5, 30, 31, 35, 36].

Описано також безліч додаткових факторів ризику розвитку GCT, що включають атрофію яєчок, мікролітіаз, низьку вагу при народженні, надлишок естрогену та несприятливі фактори довкілля [37, 38].

Не виключено, що пусковий механізм патогенезу GCNIS і GCT спільний – це дисрегуляція програми розвитку поліпотентних зародкових герміногенних клітин.

Різні сучасні уявлення про етіологію та патогенез неоплазії герміногенних клітин *in situ* представлені в огляді [39]. Порівняльні дослідження білків клітинної поверхні (таких як, PLAP та KIT), деяких специфічних маркерів зародкових клітин (наприклад, MAGEA4, VASA, TSPY та NY-ESO-1), підкріплені дослідженнями регуляторних елементів клітинного циклу (p53, CHK2 та p19-INK4d), продемонстрували спорідненість CIS з первинними

зародковими клітинами та гоноцитами, що узгоджується з премейотичним походженням клітин CIS. Нещодавні дослідження профілювання експресії генів показали, що клітини CIS дуже нагадують ембріональні стовбурові клітини (ESCs). Велика кількість факторів, пов'язаних з плюрипотентністю (таких як, NANOG та OCT-3/4) та недиференційованим станом (AP-2g), може пояснити зазначену плюрипотентність герміногенних новоутворень, здатних диференціюватися у різні соматичні тканинні компоненти тератом.

Маркерами GCNIS на сьогодні є M2A C-KIT і OCT-4/NANOG, PLAP [40, 41]. Теоретично обґрунтована існуюча теорія гістогенезу герміногенних пухлин яєчка відносно того, що атипові клітини GCNIS є плюрипотентними і з них може розвинутих будь-який тип пухлини яєчка [39, 42, 43]. Зокрема, імуногістохімічне визначення рівня OCT-4 і PLAP в пухлині яєчка продемонструвало високий рівень OCT-4 і PLAP у класичній семіномі та GCNIS в порівнянні з несеміномними пухлинами, що свідчить про тісний зв'язок між GCNIS і типовою семіномою та підтверджує гіпотезу, яка розглядає GCNIS як преінвазивну стадію герміногенних пухлин яєчка [44].

Епідеміологічні дослідження [45,46] вказують на можливість впливу на онкогенез в яєчку канцерогенних факторів зовнішнього середовища, в тому числі – іонізуючого опромінення.

2. Біологічні ефекти іонізуючого випромінювання. Вплив іонізуючого випромінювання на сперматогенез

Біологічним ефектам іонізуючого випромінювання після аварії на ЧАЕС присвячена велика кількість досліджень, в яких особливу увагу приділяють проблемам радіаційно-індукованої нестабільності геному (РІНГ), ролі «ефекту свідка» («bystander effect») у формуванні РІНГ, її зв'язку з індивідуальною радіаційною чутливістю і, зокрема, доводять, що РІНГ є етіологічним фактором радіаційного канцерогенезу [47, 48].

Характерною особливістю РІНГ є підвищений рівень геномних змін у нащадках опромінених клітин. РІНГ – це структурно-функціональна мінливість генетичного матеріалу та порушення геномного балансу під впливом радіації, що виникає в нащадках багаторазово поділених клітин. РІНГ може проявлятися розривами ДНК, перекомпактизацією хроматину, абераціями хромосом, сестринськими хроматидними обмінами, анеу- та поліплоїдіями, спонтанною експресією генів, генними і хромосомними мутаціями, що супроводжується порушенням клітинних функцій, малігнізацією, індукуванням апоптозу і загибеллю клітин [48–50]. Підкреслюється вирішальне значення процесів репарації радіаційно-індукованих розривів ДНК для виживання клітини та її нащадків. Нерепаровані пошкодження або реалізуються в мутації генів чи хромосом, або залишаються у вигляді тривалий час існуючих потенційних пошкоджень, які є вихідним матеріалом для індукції РІНГ [47, 51, 52].

Одним з важливих механізмів РІНГ є «ефект свідка». Зокрема, дослідниками [53, 54] показано, що радіаційно індукований «ефект свідка» може обумовлювати клітинну загибель, арешт клітинного циклу, апоптоз, зміни експресії генів, підвищення частоти мутацій і хромосомної нестабільності в неопромінених клітинах.

Відомі сьогодні механізми «ефекту свідка» включають передачу сигналу неопроміненим клітинам за допомогою прямих міжклітинних контактів, продукцію цитокінів або факторів росту; продукцію вільних радикалів і вивільнення пов'язаних з матриксом різних сигнальних факторів [55, 56].

Ключову роль у формуванні «ефекту свідка» і підтримці РІНГ відіграє хронічний оксидативний стрес, посилена продукція реактивних кисневих часточок (РКЧ) як прояв зміненого окисно-відновного метаболізму, успадкованого від батьківських клітин, що перейшли в цей стан після опромінення [47]. Зокрема, дослідженнями показано, що утворення активних форм кисню, пов'язане з p53 статусом опромінених клітин і роллю мітохондріальних сигнальних каскадів в ініціації та розвитку опосередкованого «ефекту свідка» [57, 58]. Існує гіпотеза, згідно з якою механізм ідукованої нестабільності генома обумовлений стійким збільшенням утворення активних форм кисню, що призводить до

оксидативного пошкодження ДНК і, як наслідок, до підвищення клітинної загибелі та частоти аберацій хромосом [47, 59, 60].

При вивченні дії малих доз радіації дослідниками показано, що наслідки впливу іонізуючого опромінення в малих дозах проявляються навіть через кілька клітинних генерацій. Вони індукуються при дозах менше, ніж 50 мЗв рідкоіонізуючого опромінення та 10 мЗв – щільноіонізуючого опромінення, і можуть виявлятися через 50 і більше клітинних генерацій [61]. Інший шлях індукції хромосомної нестабільності в неопромінених клітинах – через циркулюючі "bystander" фактори, здатні викликати пошкодження в інтактних клітинах [62]. Показано, що в крові постраждалих у результаті Чорнобильської аварії осіб навіть через 20 і більше років з моменту опромінення продовжують циркулювати такі "bystander" фактори [63].

У наш час актуальною є проблема канцерогенних ефектів малих доз опромінення [64]. Дослідження залежності "доза–відповідь" свідчать про ефект накопичення при опроміненні в низьких дозах. За даними деяких авторів ефект накопичення проявляється вже при опроміненні в дозах 0,1–0,2 Гр, зокрема, у вигляді генних мутацій [65].

Вважається, що хромосомна нестабільність є одним із основних проявів РІНГ і злоякісної трансформації клітин. Відзначають, що аберації хроматидного типу, характерні для злоякісного фенотипу, з більшою ймовірністю зберігаються в ряду опромінених клітинних поколінь, що також може слугувати критерієм канцерогенного ризику опромінення в малих дозах [66].

Зокрема, показано, що при радіаційному впливі виявляється специфічний поліморфізм генів репарації XRCC1, XRCC3, XRCC6, hRAD51, XPD1 та інших, а також генів метаболізму ксенобіотиків, що сприяють збільшенню частоти подвійних розривів ДНК, утворенню аберацій хромосом і мікроядер, які одночасно є фактором ризику розвитку раку молочної залози, шлунка, прямої кишки та пухлин інших локалізацій [67, 68].

Серія наукових праць, надрукованих протягом останніх 17 років вченими ДУ «Інститут урології НАМН України» разом зі вченими Національного Університету м. Осака (Японія), Швеції та Іспанії, підтвердили, що хронічна довгострокова дія іонізуючого випромінювання в малих дозах індукує розвиток раку сечового міхура, нирки та передміхурової залози у мешканців забруднених радіонуклідами ¹³⁷Cs регіонів України, зі значними молекулярними особливостями канцерогенезу таких пухлин, передусім на ранніх стадіях [69–71].

Проводились окремі експериментальні дослідження впливу іонізуючого випромінювання на сперматогенез та сперматогенний епітелій. Зокрема, було показано, що вплив малих доз радіації (0,25 і 1 Гр) спричинює глибокі зміни сперматогенного епітелію лабораторних тварин мишей у вигляді зниження кількості сперматогенних клітин та збільшення багатоядерних сперматоцитів і сперматид. Поява багатоядерних клітин свідчила про запізніле дозрівання і диференціювання клітин на деяких стадіях сперматогенезу, що знижувало кількість клітин сперматогенезу [72].

В іншій роботі досліджувались зміни тканини яєчка у ліквідаторів Чорнобильської катастрофи, які отримали високі дози іонізуючого опромінення через 10–15 років. За даними авторів [73], морфологічні зміни тканини яєчка були відсутні у чоловіків, які зазнали загального опромінення тіла в дозі від 1 до 10 Гр. Деякі зміни в сім'яних каналцях з'явилися після опромінення в дозі від 10 до 20 Гр. При опроміненні в дозі 20–30 Гр лімфоїдна інфільтрація сім'яних каналців виникла через 5 років після аварії, інтерстиційної тканини – через 10–15 років. Аутоімунний орхіт уражував сперматогенез в ранні терміни після опромінення. Лімфоїдна інфільтрація сім'яних каналців та інтерстиційної тканини спостерігалась через 5 років після опромінення в дозі 30–50 Гр. Склероз 50 % сім'яних каналців, осередки гіперплазії клітин Лейдіга з лімфоїдною інфільтрацією і фіброзом інтерстиційної тканини виникали через 10–15 років після опромінення.

Проведені пізніше ультраструктурні, імуногістохімічні та молекулярні дослідження показали, що іонізуюче випромінювання впливає, перш за все, на тонкі механізми

сперматогенезу і може згодом приводити до вад чоловічої репродуктивної системи та неплідності [74, 75].

Зокрема, в експерименті імуногістохімічно досліджували експресію генів апоптозу і проліферації, що пов'язані з Bcl-2 і p53, у тканинах нирок і яєчок неонатальних щурів (4–5 днів) через 2, 4, 6, 8 і 24 години після рентгенівського опромінення всього тіла в дозі 5 Гр. Апоптоз досяг максимуму через 4 год у сім'яниках і 6 год – в нирці, мітоз після опромінення в обох тканинах був майже зведений нанівець [76].

Іншими авторами вивчались різні параметри клітин Сертолі (кількість клітин, андрогензв'язуючий білок (ABP), трансферин, інгібін, фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)) після впливу на 19-денних щурів низьких доз гамма-опромінення. В експерименті показано, що диференційований сперматогенез є основною цілью гамма-променів, які призвели до виснаження дозрівання та послідовно і оборотно вплинули на всі класи сперматогенних клітин [77].

Дослідження впливу електромагнітних імпульсів на стан проникності гематотестикулярного бар'єру (ГТБ) в експерименті у мишей показало, що TGF- β 3 є ключовою молекулою, яка залучена в регуляцію проникності ГТБ. Результати показали, що збільшення швидкості апоптозу сперматогенних клітин і збільшення експресії TGF- β 3 може бути одним із механізмів індукованого електромагнітним випромінюванням збільшення проникності ГТБ [78].

В останні роки з'являються дослідження, присвячені діагностиці та корекції порушень чоловічої фертильності залежно від стану вільнорадикальних процесів [79, 80]. Зокрема, в роботі Ю. П. Тріфонові [79] показано вплив екологічного забруднення (опромінення в малих дозах внаслідок проживання на радіоактивно забруднених територіях) на показники спермограми через 15–20 років після аварії на ЧАЕС. Встановлена залежність показників спермограми від відстані до Чорнобильської АЕС та активності вільнорадикальних процесів. Показана залежність показників спермограми від даних хемілюмінесценції сперми у неплідних хворих та хворих на хронічний простатит. Показано, що фосфоліпіди сперматозоїдів є важливим субстратом дії вільних радикалів за чоловічої неплідності, що супроводжується олігозооспермією.

Ці дані корелюють із результатами експериментальних досліджень, в яких було вивчено динаміку змін морфофункціональних характеристик сперматозоїдів та компонентного складу сім'яної рідини сперми кролів за умов тотального опромінення тварин іонізуючою радіацією в дозах 1,0–7,0 Гр. Було виявлено дозозалежне зростання морфологічних аномалій сперматозоїдів (пошкодження акросом, голівок та хвостів), згасання рухливості сперматозоїдів та зменшення їх лінійної швидкості [80].

Отже, серед біологічних ефектів малих доз іонізуючого опромінення, найбільшу увагу дослідників привертає ефект радіаційно-індукованої нестабільності геному, який на думку більшості авторів, підвищує ризик канцерогенезу, «ефект свідка» («bystander effect»), а також хронічний оксидативний стрес. Вивченню впливу іонізуючого опромінення на сперматогенез присвячена невелика кількість досліджень, які свідчать про надзвичайну чутливість всіх ланок сперматогенезу до дії іонізуючого опромінення.

3. Дослідження молекулярних механізмів порушень сперматогенезу при чоловічій неплідності та канцерогенезу яєчка

Серед різноманітних молекулярних маркерів, які використовують для визначення порушень сперматогенезу при чоловічій неплідності [81, 82], важливо визначити ті молекулярні маркери і протеїни, які відіграють ключову роль у патогенезі чоловічої неплідності і процесах малігнізації тестикулярної тканини, та могли б використовуватись для ранньої діагностики раку яєчка, а у майбутньому – для корекції порушень чоловічої репродуктивної системи.

3.1. Убіквітин (Ubiquitin). За відкриття механізму, який дістав назву убіквітин-опосередкованого внутрішньоклітинного розщеплення білків, у 2004 році ізраїльським

вченим Аарону Чехановеру та Авраму Гершко було присуджено Нобелівську премію в галузі хімії. Відомо, що обмін білків у клітині, як і інших речовин, у нормі знаходиться в динамічній рівновазі між процесами синтезу та розпаду – протеолізу. Внутрішньоклітинні білки виконують певні, закріплені за ними функції, а потім у визначений момент клітині необхідно від них позбавитися. Справжнім проривом у цій галузі стало відкриття «убіквітинового сигнального шляху», в якому виділяють дві основні фази: 1) ковалентне приєднання до білка, який підлягає деградації, поліубіквітинового ланцюга; 2) власне деградація білка в протеасомі.

До білків, що підлягають убіквітин-залежному протеолізу, належать такі найважливіші субстрати: а) регулятори клітинного циклу: CLN1, CLN2, CLN3, Sic1, CyclinD1, P27, CyclinA, CyclinB, Cdc6, CyclinE; б) компоненти різних сигнальних шляхів; в) фактори транскрипції: NF- κ B-p105 (попередник p50), I κ B (інгібітор NF- κ B)MyoD,Rpn4; г) онкопротейни та білки-супресори пухлин: c-Jun, c-Fos, c-Mos, p53; д) ферменти: РНК-полімераза II (велика субодинаця), орнітиндекарбоксилаза, фруктозо-1.6-дифосфатаза; е) мутовані білки; ж) білки, пошкоджені посттрансляційно [83]. Отже, протеасомна деградація білків бере активну участь у різних клітинних процесах: регуляції клітинного циклу, апоптозі, регуляції швидкості транскрипції, які відіграють важливу роль в онкогенезі [84].

Поряд із описаною основною протеолітичною функцією протеасоми мають і додаткові: процесинг та рефолдинг білків [84, 85]. Суть процесингу полягає в тому, що шляхом часткового гідролізу змінюється структура білка, відкриваються його активні центри. Прикладом процесингу в протеасомі є перетворення білків Spt23 (активна його ділянка вивільняється в протеасомі після убіквітинації з неактивної форми) і активація p50 – одного з компонентів транскрипційного ядерного фактора карра (NF κ B). Рефолдинг у протеасомі вивчений *in vitro*. З'ясувалось, що протеасома може зв'язувати пошкоджені «розкручені» білки і заново їх «зкручувати».

Посттрансляційна модифікація внутрішньоклітинних білків здійснюється не лише шляхом убіквітинації білкових молекул. На сьогоднішній день вивчено ще 11 убіквітиноподібних (ubiquitin-like, UBL) білків. Їх структура подібна до структури убіквітину. Взаємодія убіквітиноподібних білків із внутрішньоклітинними білками не спричиняє їх деградації, а призводить до модифікації або модуляції їхньої активності.

Одним із найбільш вивчених UBL білків є SUMO (Small Ubiquitin-related Modifier or SUMO). У ссавців описано чотири гомологи SUMO. На відміну від убіквітин-залежної системи, в якій налічується багато E2-кон'югуючих ферментів, SUMO-білки взаємодіють лише з одним ферментом Ubc9. При цьому, SUMO E-3 лігази відіграють скоріше роль адаптерів, що взаємодіють з Ubc9 та полегшують перенесення SUMO на білки-субстрати. Процес сумоїлації або посттрансляційної модифікації білків за участю SUMO відіграє ключову роль в забезпеченні гетерогенності білків, їх специфічності, регуляції їх активності та процесу деградації. Процес сумоїлації задіяний у багатьох клітинних процесах, зокрема, у ядерно-цитозольному транспорті, регуляції транскрипції, апоптозі, стабілізації протеїнів, реакції на стрес, регуляції клітинного циклу [86, 87].

Білки, які регулюють швидкість транскрипції, залежно від обставин, можуть бути або онкобілками, або, навпаки, супресорами пухлинного росту. Прикладом подібних перетворень може бути білок p53, активністю якого в здоровій клітині підтримується співвідношення між процесами проліферації та апоптозу. Але при зараженні людини вірусом папіломи, вірусний білок E6 знаходить білок p53 і сигналізує певному ферменту з сімейства E3-лігаз про необхідність приєднати до p53 ланцюжок убіквітину. Таким чином, білок p53 стає субстратом протеасомної деградації. В результаті пришвидшеного руйнування p53 порушується регуляція клітинного циклу і клітина стає на шлях злогокісного переродження.

Зміни убіквітин-залежного протеолізу пов'язані і з порушеннями процесу апоптозу. Виявилось, що знижуючи рівень активності транскрипційного ядерного фактору (NF- κ B), такі інгібітори можуть запускати апоптоз трансформованих клітин, запобігаючи активації

неоангіогенезу у вигляді інтенсивного розростання кровоносних капілярів у раковій тканині та метастазування. Таким чином, зниження каталітичної активності протеасоми призводить до накопичення інгібіторів росту клітини та проапоптозних білків. Не зруйновані пригніченою протеасомою короткоживучі білки, такі як p53 та p27kip1, також здатні запускати в клітині каскад біохімічних та морфологічних процесів, які призводять до апоптозу, що може бути використано для розвитку нового напрямку в розробленні новітніх лікарських препаратів в онкології.

Для вивчення функцій протеасоми використовують інгібітори її активності, які легко проникають у клітину та вибірково пригнічують убіквітин-протеасомний протеоліз. Один із протеасомних інгібіторів Бортезоміб є сильним інгібітором хімотрипсин-подібної та частково трипсин-подібної активності протеасоми. Бортезоміб (bortezomib, PS-341, піразинілкарбоніл-Phe-Leu-боронат) (Velcade; Millenium) – новий високоефективний лікарський препарат таргетної терапії, який за механізмом дії є інгібітором протеасоми – він рекомендований US FDA для лікування мієломної хвороби [88]. Препарат пройшов серію клінічних випробувань з позитивними результатами. В ході досліджень, зокрема, з'ясували, що Бортезоміб дає позитивні результати при лікуванні множинної мієломи, лімфоми та інших гематологічних захворювань, але загалом мало ефективний як монопрепарат в лікуванні солідних пухлин [89-91]. Крім того, в дослідженнях на культурі клітин тканин людини та в експериментальних моделях на тваринах отримані позитивні результати застосування цього препарату для лікування пухлин ЦНС [92].

В той же час, інгібітор протеасом Бортезоміб був використаний у клінічних випробуваннях для лікування раку у дітей, однак, його потенційні побічні ефекти на репродуктивну функцію досі експериментально не визначені. Вже через 2 дні після припинення 11-денного циклу Бортезомібу у мишей чоловічої статі 80 % сім'яних каналців виявляли гіпосперматогенез з арештом на рівні сперматогоній, сперматоцитів та круглих сперматид. Навіть через шість місяців після лікування Бортезомібом, вага яєчок, концентрація сперматозоїдів і довжина сім'яних каналців залишилися на зниженому рівні, вказуючи, що сперматогенез не міг повністю відновитися, в поєднанні з постійно підвищеним рівнем ФСГ у сироватці крові цих мишей. Результати свідчать, що застосування Бортезомібу може викликати довгострокові гонадні дисфункції у мишей чоловічої статі [92]. Триває пошук нових інгібіторів.

Таким чином, убіквітин-протеасомний протеоліз забезпечує деградацію великої кількості білків клітинного ядра, цитоплазматичних регуляторних білків, мембран ендоплазматичної сітки, клітинних мембран, а також бере участь в презентації антигенів на поверхні клітини.

Дослідження, присвячені ролі убіквітин-протеасомної системи в розвитку чоловічої неплідності нечисленні, водночас, автори відзначають важливу роль компонентів убіквітинової системи, які беруть участь на різних етапах гаметогенезу, в тому числі, контролюють мейоз і беруть участь у реорганізації структури хроматину [232- 234]. Зокрема, в нещодавніх дослідженнях показано, що інактивація ubiquitin protein ligase, локалізованої в чоловічих статевих клітинах, призводить до блокування сперматогенезу та розвитку неплідності [94, 95].

У дослідженнях [96, 97], що проводились у ДУ «Інститут урології НАМН України», авторами було встановлено посилення процесів убіквітинації при порушенні сперматогенезу – достовірне підвищення імуногістохімічного коефіцієнту цитоплазматичної експресії протеїну Ubiquitin у клітинах Сертолі (з $2,7 \pm 0,09$ - при збереженому сперматогенезі, до $4,8 \pm 0,17$ - при блоку сперматогенезу, і до $7,4 \pm 0,6$ - при синдромі «лише клітини Сертолі») ($p \leq 0,001$). У мешканців забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонів України було визначено значну інтенсифікацію процесів убіквітинації: достовірне зростання імуногістохімічного коефіцієнту цитоплазматичної експресії Ubiquitin у клітинах Сертолі, сперматогенному епітелії та клітинах Лейдіга, порівняно з аналогічними спостереженнями із «чистих» регіонів, що на думку авторів свідчить про підвищений вміст пошкоджених білків у клітинах

яєчка. Особливості імуногістохімічної експресії протеїну Ubiquitin SUMO корелювали із визначеними закономірностями протеїну Ubiquitin: при блоку сперматогенезу, порівняно зі збереженим сперматогенезом у клітинах Сертолі було встановлено достовірне підвищення імуногістохімічного коефіцієнту цитоплазматичної та ядерної експресії Ubiquitin SUMO до $1,7 \pm 0,17$ і $1,8 \pm 0,17$, відповідно ($p \leq 0,001$), що свідчить про посилені процеси сумоїлації в клітинах Сертолі та сперматогенному епітелії. У групі хворих із блоком сперматогенезу із забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонів України було виявлено значне посилення процесів сумоїлації: достовірне підвищення в 3 рази показника імуногістохімічного коефіцієнту Ubiquitin SUMO в клітинах Сертолі та в 2 рази – в цитоплазмі клітин Лейдіга, порівняно з аналогічними спостереженнями із «чистих» регіонів України.

На сьогоднішній день активно досліджуються і обговорюються епігенетичні феномени, за допомогою яких зовнішні фактори взаємодіють з геномом, не порушуючи нуклеотидну послідовність ДНК [98-100]. Епігенетична регуляція – комплексний процес, до якого належать метилювання ДНК, ефекти мікро-РНК, а також посттранскрипційні модифікації гістонів через їх фосфорилування, ацетилювання, убіквітинацію та сумоїлацію [100, 101]. За останніми даними, порушення будь-яких компонентів процесу епігенетичної (як і генетичної) регуляції може бути причиною патології сперматогенезу, неплідності, раку [50, 101, 102].

Отже, посилені процеси убіквітинації та сумоїлації, які спостерігаються при впливі малих доз радіонуклідів, є ознакою порушення епігенетичних механізмів регуляції сперматогенезу.

3.2. Трансформуючий фактор росту бета (Transforming Growth Factor beta, TGF- β). Трансформуючий фактор росту бета — цитокін системної дії, який прямо чи опосередковано впливає, мабуть, на всі процеси в організмі людини. TGF- β – багатофункціональний регуляторний поліпептид, член великого сімейства цитокінів, що регулюють найважливіші клітинні процеси життєдіяльності – росту, диференціації, проліферації, міграції, адгезії, регенерації, апоптозу, а також відіграють важливу роль в імунних реакціях, процесах ангіогенезу та канцерогенезу. Сімейство TGF- β включає в себе понад 40 різних членів, які згруповані в декілька підсімейств, в тому числі – активіни, інгібіни та інші цитокіни. Прототипами таких підсімейств є TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, які експресують в клітинах ссавців і відіграють важливу регулюючу роль в організмі, починаючи із запліднення [103].

Найбільш вивченим є TGF- β 1, який відіграє одну з основних ролей у регуляції імунної системи (TGF- β 1 зазвичай виділяється клітинами-супресорами та пригнічує активацію імунної системи). У високих концентраціях TGF- β 1 може спричинити навіть загибель нормальних клітин людей, переважно шляхом апоптозу (особливо, клітин імунної системи) [104]. TGF- β 1 є одним з основних регуляторів канцерогенезу. Показано, що TGF- β 1, пригнічує ріст і поділ нормальних клітин людини, але посилює ріст та міграцію високотрансформованих ракових клітин. [105].

TGF- β 1 зв'язується з рецепторами I та II типу на поверхні клітини-мішені, спричиняючи об'єднання рецепторів у каталітично активний гетеротетрамер. За рахунок такого просторового зближення, рецептор I типу фосфорилує рецептор II, активуючи його. Рецептор II типу фосфорилує Smad2 та Smad3 білки, які з'єднуються зі Smad4 білком, формуючи гетерогексамерний комплекс, що складається з двох Smad2, двох Smad3 та двох Smad4 білків. Цей комплекс активно транспортується в ядро, де зв'язується з промоторами генів-мішеней, регулюючи їх активність. Smad7 білок – це білок супресор, який пригнічує фосфорилування білків Smad2 та Smad3, знижує їх транспорт у ядро та посилює їх деградацію. Часто білки Smad2 та Smad3 називають R-Smad-ами (від R-receptor), а Smad-7 називають I-Smad-ом (від I-inhibitor) [106].

Дослідження показали, що цитокін TGF- β інгібує проліферацію та індукує апоптоз у більшості нормальних епітеліальних клітин, а також посилює проліферацію мезенхімальних клітин. Крім того, під впливом TGF- β епітеліальні клітини втрачають адгезію і полярність та набувають мезенхімального фенотипу. На ранніх стадіях канцерогенезу виявлений

інгібуючий вплив TGF- β на пухлинні клітини шляхом блокування клітинного циклу та індукції апоптозу [107].

Як відомо, transforming growth factor-betas (TGF-betas), регулюють такі функції яєчок як сперматогенез, синтез стероїдів клітинами Лейдіга та розвиток яєчка. Дослідження останніх років вказують на те, що TGF- β 3 регулює динаміку TJ клітин Сертолі in vitro через мітоген-р38-МАР-протеїнкіназу активований сигнальний шлях. Вважають, що цей цитокін відіграє важливу роль у регуляції відкривання/закривання TJ ГТБ. Це, в свою чергу, регулює перехід preleptotene та leptotene сперматоцитів через ГТБ в стадіях VIII–XI циклу сперматогенезу. Показана регулююча роль TGF- β в динаміці TJ в яєчку [108, 109]. Показано, що цитокіни вибірково регулюють реструктуризацію («відкривання», «закривання») TJ/AJ сперматогенного епітелію під час сперматогенезу [110].

Відомо, що гормони та цитокіни регулюють клітинні функції всіх органів, в тому числі яєчка. Ці дві групи молекул виявляють широкий спектр ефектів на різні аспекти сперматогенезу. Одним із регулюючих ефектів є реструктуризація міжклітинних контактів між клітинами Сертолі та між клітинами Сертолі і сперматогенними клітинами у сперматогенному епітелії. Відкриті молекулярні механізми реструктуризації міжклітинних контактів між клітинами Сертолі під час сперматогенезу, доведена роль гормонів (FSH і тестостерону) та цитокінів TNF- α (фактору некрозу пухлини альфа) і TGF- β [111].

3.3. Білки щільних контактів гематотестикулярного бар'єру. Відомо, що у чоловічій репродуктивній системі існує гематотестикулярний бар'єр (ГТБ) (blood-testis barrier, BTB), утворений щільними контактами (tight junctions, TJ) між клітинами Сертолі (головний компонент) та структурами яєчка, які відокремлюють зрілі сперматозоїди від периферійної крові і запобігають їх взаємодії з імункомпетентними клітинами [112, 113].

Молекулярними дослідженнями встановлено, що структуру щільних замикальних контактів утворюють три групи інтегральних трансмембранних білків, до яких належать білки великого сімейства claudins, в меншій кількості – білок occludin, що складають основу щільних замикальних контактів, та молекули адгезії - junctional adhesion molecule (JAM), які відповідають за полярність в епітеліальних клітинах. Крім них, виявляються, асоційовані зі щільними контактами цитоплазматичні білки zonula occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3).

Описані й деякі нові цитоплазматичні PDZ-вмісні білки, які використовуються для передачі синаптичних сигналів та їх регуляції, та білки-супресори пухлин, які приєднуються до поверхні щільних контактів, про які буде сказано нижче [114, 115].

Таким чином, щільні контакти, є гетерополімерами інтегральних мембранних білків, оклюдину і клаудинів, які вбудовані в плазматичну мембрану і оточують верхівки епітеліальних та ендотеліальних клітин, створюючи межу між апікальним і базолатеральним доменами. Відповідно, щільні контакти діють як паркан, відмежовуючи латеральну дифузію ліпідів і білків апікальним і базолатеральним доменами мембрани. Оскільки міжклітинний простір повністю облітерований у щільних контактах, то інтегральні білки з великими позаклітинними частинами не можуть проходити крізь щільні контакти. Руйнування щільних контактів призводить до перемішування мембранних білків з апікального і базолатерального доменів.

Основу щільних замикальних контактів між клітинами Сертолі, що створюють ГТБ, складає трансмембранний білок Клаудин 11 (Claudin 11, CLDN11). Продемонстровано біологічне регулювання CLDN11 TJs в яєчку [116, 117].

В експерименті на мишах показано, що відсутність в ГТБ білка Клаудин 11 призводить до азооспермії. Дефіцит Клаудин 11 призводить до сповзання клітин сперматогенного епітелію в адлюмінальний відділ звивистих сім'яних каналців. Автори вважають, що розуміння цієї патофізіології разом з імуногістохімічними ознаками може покращити гістологічну діагностику [118].

Імуногістохімічну експресію Клаудин 11 при нормальному сперматогенезі у людини і у клітинах GCNIS продемонстровано в роботі [119]. Так, при нормальному сперматогенезі виразна експресія Клаудин 11 мала місце в сперматогенних клітинах у базальному відділі

сім'яних каналців. При GCNIS експресія Клаудин 11 виглядала більш розпорошеною і розташовувалась цитоплазматично. Автори дійшли висновку, що Клаудин-11 є головним білком TJ, порушення ГТБ при GCNIS пов'язане з дисфункцією Клаудин-11, а не з його втратою.

Суперечливі результати були отримані північнокорейськими дослідниками, які виявили посилення експресії Клаудин 11 в TJ при гіпосперматогенезі та при блоку сперматогенезу на рівні сперматоцитів у людини. А при синдромі Sertoli cell only (SCO) посилення експресії Клаудин 11 спостерігалось у цитоплазмі клітин Сертолі [120].

Структурний аналіз показав, що основні компоненти ГТБ – Клаудин 3, Клаудин 11, Оклюдин, Zonula Occludens-1 (ZO-1), знаходяться в меншій кількості в ділянці базального і адлюмінального відділів сім'яних каналців під час переміщення прелептотенних/лептотенних сперматоцитів VIII–IX стадій мейозу (preleptotene/leptotene spermatocytes) [121].

В експерименті показано, що втрата CLDN11 TJs призводить до відокремлення від базальної мембрани клітини Сертолі, яка набуває вигляду фібробласта і виводиться через люмен разом з апоптотичними сперматогенними клітинами, які знайдені в епідидимісі [122].

Показано, що тестостерон посилює експресію Клаудин11 в культурі клітин Сертолі (максимальний ефект – з 0,06 мкм після 72 годин обробки). Введення флутаміду в дозі 2 мг/кг знижує експресію Клаудин 11 в препубертатних яєчках та яєчках дорослих щурів. Разом з тим, відзначається відсутність змін експресії Клаудин 11 у яєчках дорослих щурів при введенні 10 мг/кг флутаміду [123].

Відомо, що ГТБ виконує трофічну функцію, а також забезпечує в каналцях специфічне гормональне середовище, необхідне для сперматогенезу, в зв'язку з цим, порушення гематотестикулярного бар'єру – важливий чинник виникнення порушень сперматогенезу (оліго-, терато- і азооспермії).

Крім того, стало відомо, що щільні замикальні контакти приєднують на свою цитоплазматичну поверхню продукти гена супресора пухлин, cell-polarity-related генні продукти (PAR-3, PAR-6, cdc42) і vesicular-transport-related продукти (Rab3b, Rab13, Sec6/Sec8), що може обумовлювати протипухлинну функцію щільних контактів [126, 127].

В проведеному комплексному дослідженні [128] продемонстровано причинно-наслідкові зв'язки змін стану сперматогенезу з екологічними факторами та канцерогенезом яєчка. Авторами визначено молекулярні епігенетичні механізми, які лежать в основі порушень сперматогенезу – активізація процесів убіквітинації та сумоїлації в клітинах яєчка, посилена деградація пошкоджених протеїнів гематотестикулярного бар'єру Occludin та Claudin11, порушення регулюючого впливу TGF-beta. Встановлено, що вплив малих доз іонізуючого опромінення, як етіологічний фактор, призводить до закономірних змін структурних компонентів яєчка, а також до молекулярних змін, в тому числі епігенетичних, які автор характеризує як екологічний патоморфоз чоловічої неплідності, що спричиняє порушення сперматогенезу та підвищує ризик малігнізації.

Визначено участь убіквітин-протеолізної системи в ініціації канцерогенезу в яєчку: в перитуморальній тестикулярній тканині в сперматогенному епітелії відбуваються інтенсивні процеси убіквітинації, які корелюють із визначеними закономірностями експресії Ubiquitin при неплідності при загальних вищих показниках імуногістохімічного коефіцієнту – у 3,5-4 рази, порівняно із спостереженнями з «чистих» регіонів, та в 2,5-3 рази, порівняно зі спостереженнями із забруднених радіонуклідами ¹³⁷Cs регіонів. Атипові клітини GCNIS відрізняються від клітин сперматогенезу (сперматогоній) характером експресії Ubiquitin [129, 130].

Для узагальнення результатів в роботі запропонована схема патогенетичних механізмів порушень сперматогенезу та ініціації канцерогенезу в яєчку (рис. 1) [128] зі змінами згідно з [22].

Висновки

1. Серед біологічних ефектів малих доз іонізуючого опромінення, найбільшу увагу привертає ефект радіаційно-індукованої нестабільності геному, який підвищує ризик канцерогенезу, «ефект свідка» («bystander effect»), а також хронічний оксидативний стрес.

2. Порушення убіквітин-протеасомного протеолізу, порушення на молекулярному рівні складових компонентів ГТБ, порушення регулюючого впливу TGF- β на клітинний цикл відіграють вирішальну роль у патогенезі чоловічої неплідності та ініціації канцерогенезу в яєчку.

3. Вплив малих доз іонізуючого опромінення, як додатковий етіологічний фактор, призводить до змін структурних компонентів яєчка, а також молекулярних, в тому числі епігенетичних змін, які можна охарактеризувати як екологічний патоморфоз, що призводить до порушень сперматогенезу та підвищує ризик малігнізації.

4. Підсумовуючи дані огляду літератури, ми можемо констатувати, що пацієнти з блокованим сперматогенезом, у яких в тканини яєчка визначаються атипові клітини GCNIS, складають групу підвищеного ризику канцерогенезу яєчка. Наявність додаткового етіологічного фактору, як хронічні малі дози іонізуючого випромінювання, може бути ініціатором прогресії канцерогенезу в яєчку.

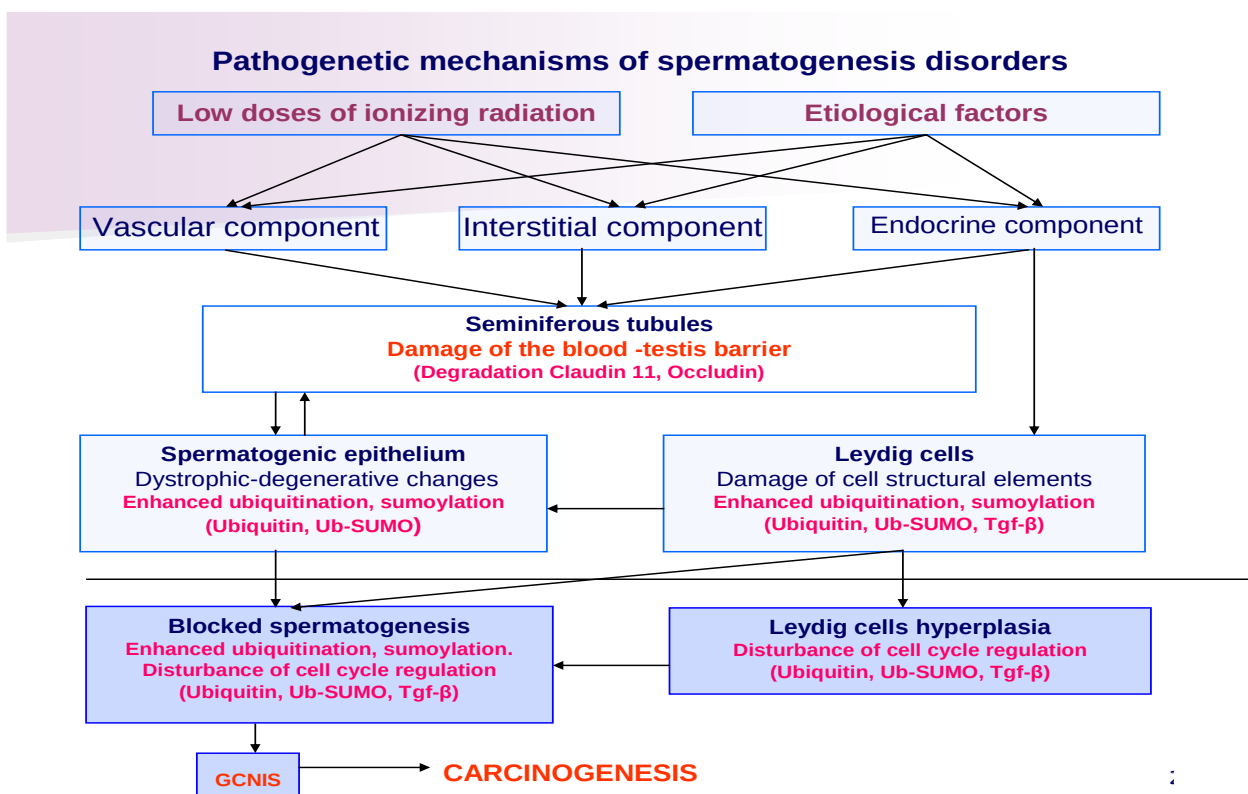


Рис. 1. Патогенетичні і молекулярні механізми порушень сперматогенезу та ініціації канцерогенезу в яєчку ([128] зі змінами відповідно до [22])

Література:

1. Fedorenko ZP, Mikhailovich Yu. Y, Gulak LO, *et al.* Cancer in Ukraine, 2020–2021. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Kyiv, 2022; 23:120 p. (in Ukrainian).
2. Feldman PS, Howards SS, Harris C, *et al.* A geographic cluster of testicular seminomas. J Urol 1983; 129: 839–40.
3. Chissov VI, Davydova MI. Oncology: national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 1072 p. (in Russian).

4. Moller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *Br Med J* 1999; 318: 559–62.
5. Pasqualotto FF, Pasqualotto EB, Agarwal A, *et al.* Detection of testicular cancer in men presenting with infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58: 173–8.
6. Dankovich NA. Treatment of infertility in Ukraine: from a doctor of women's consultation to a reproductologist. *Zdorov'ya Ukrainy. Pediatriya. Akusherstvo. Ginekologiya* 2010; 4: 3 (in Ukrainian).
7. Gorpinchenko II, Nikitin OD. Infertile marriage in Ukraine. New realities. *Zdorov'ye muzhchiny* 2010; 3:184–90 (in Russian).
8. Bazyka DA. The evolution of radiobiology and radiation medicine after the Chernobyl disaster In: Vozianov AF, Bebeshko VG, Bazyka DA, eds. Medical consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Kyiv: DIA, 2007: 7–31 (in Ukrainian).
9. Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita Sh, eds. Health effects of the Chornobyl accident – a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA, 2011. 648 p.
10. Dickey JS, Redon CE, Nakamura AS, *et al.* H2AX: functional roles and potential applications. *Chromosoma* 2009; 118: 683–92.
11. Klepko AV, Gorban LV, Motryna OA, *et al.* Study of the dynamics of changes in physiological parameters of rabbit sperm after irradiation of animals with x-rays. *Probl Rad Med Radiobiol* 2013; 18: 338–48.
12. Klepko AV, Motryna OA, Bulavitskaya VM, *et al.* Analysis of the activity of the antioxidant sperm system under the conditions of total x-ray irradiation of animals. *Probl Rad Med Radiobiol* 2014; 19: 407–18.
13. Koenders MI, Van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Trends in Pharmacol Sci* 2015; 36: 189–95.
14. Pal A, Di Magliano MP, Peterson L, *et al.* Usp9x as a novel therapeutic target in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 2015; 75: Abstr 1748.
15. Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism-based drug targeting. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 474–85.
16. Lui WY, Lee WM, Cheng CY. TGF-betas: their role in testicular function and Sertoli cell tight junction dynamics. *Int J Androl* 2003; 26: 147–60.
17. Albers P, Albrecht W, Algaba F, *et al.* Testicular tumors. [homepage in the Internet]. European Association of Urology; Russian Society of Oncourologists [cited 2019 August 22]. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/5_Testicular_Cancer.pdf.
18. Persidskiy YuV. Morphological and histogenetic features of germinal testicular tumors: Abstract of thesis ... cand med sci. Kiev: AA Bogomolets Medical Institute, 1984. 23 p. (in Russian).
19. Berney DM, Looijenga LH, Idrees M, *et al.* Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology* 2016; 69: 7–10.
20. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, *et al.* The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – Part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016; 70: 93–105.
21. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004. 359 p.
22. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE eds. World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2016.
23. Tal R, Holland R, Belenky A, *et al.* Incidental testicular tumors in infertile men. *Fertil Steril* 2004; 82: 469–71.
24. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, *et al.* The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 232–46.
25. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Müller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am* 1982; 9: 377–85.
26. Giwercman A, Thomsen JR, Hertz J, *et al.* Prevalence of carcinoma in situ of the testis in 207 oligozoospermic men from infertile couples: prospective study of testicular biopsies. *Br Med J* 1997; 315: 989–91.
27. Ishida H, Isurugi K, Niiijima T, *et al.* Carcinoma in situ of germ cells and subsequent development of an invasive seminoma in a hyperprolactinaemic man. *Int J Androl* 1983; 6: 229–34.

28. Albers DD, Males JL. Seminoma in hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia (Kallmann's syndrome). *J Urol* 1981; 126: 57–8.
29. Neoptolemos JP, Locke TJ, Fossard DP. Testicular tumour associated with hormonal treatment for oligospermia. *Lancet* 1981; 2: 754.
30. Hutson JM, Balic A, Nation T, *et al.* Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19: 215–24.
31. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, *et al.* Cryptorchidism: from physiopathology to infertility. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38: 588–99.
32. Van Echten J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, *et al.* No recurrent structural abnormalities in germ cell tumors of the adult testis apart from i(12p). *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 133–44.
33. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999; 83: 815–22.
34. Huyghe E, Soulie M, Escourrou G, *et al.* Conservative management of small testicular tumors relative to carcinoma in situ prevalence. *J Urol* 2005; 173: 820.
35. Dieckmann KV, Loy P, Büttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993; 71: 340–45.
36. Olbert P, Wille S, Von Vietsch H, *et al.* Contralateral spermatogenesis and endocrine profile in patients with testicular germ cell tumors (TGCT). *Eur Urology* 2000; 37: 88.
37. Pedersen MR, Rafaelsen SR, Møller H, *et al.* Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1079–86.
38. Müller J, Skakkebaek NE. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminisation) syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1419–20.
39. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 303–23.
40. Jonnes TD, MacLennan GT, Varseggi MF, *et al.* Screening for intratubular neoplasia of the testis using OCT4 immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1427–31.
41. Hoei-Hansen CE. Application of stem cell markers in search for neoplastic germ cells in dysgenetic gonads, extragonadal tumours, and in semen of infertile men. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 348–67.
42. Romanenko AM, Persidskii IuV. Role of atypical sex cells in the histogenesis of germinative testicular tumors. *Arkh Pathol* 1982; 44: 22–8.
43. Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, *et al.* Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 2005; 16: 863–8.
44. Sakalo AV, Romanenko AM, Bondarenko YuM, *et al.* OST-3/4 and PLAP in the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia. *Zdorov'ye muzhchiny* 2013; (47): 153–4 (in Russian).
45. Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod* 2010; 25: 295–307.
46. Povorozniuk MV. Prevalence and main causes of infertility in men. *Medychni aspekty zdorov'ya cholovika* 2012; (3): 62–73 (in Ukrainian).
47. Ryabchenko NN, Demina EA. Radiation-induced instability of the human genome. *Probl Rad Med Radiobiol* 2014; 19: 48–58 (in Ukrainian).
48. Morgan W. Radiation-induced genomic instability. *Health Phys* 2011; 100: 281–8.
49. Smirnova SG, Orlova NV, Zamulaeva IA, *et al.* Monitoring the frequency of lymphocytes mutant for genes of the t-cell receptor in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident in the remote post-radiation period. *Radiation and Risk* 2012; 21: 20–9 (in Russian).
50. Demina EA. Genetic and epigenetic determinants of radiation carcinogenesis. *Visnyk Ukrayins'koho tovarystva henetykiv i seleksioneriv* 2014; 12: 103–12 (in Ukrainian).
51. Jackson S, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009; 461: 1071–8.
52. Mothersill C, Seymour CB. Changing paradigm in radiobiology. *Mutat Res* 2012; 750: 85–95.
53. Mothersill C, Seymour CB. Radiation induced bystander effects and the DNA paradigm: an “out of field” perspective. *Mutat Res* 2006; 597: 5–10.
54. Shemetun EV, Talan OA, Pilinskaya MA, *et al.* Cytogenetic features of induction and persistence of the radiation-induced effect of a witness in human blood lymphocytes. *Tsitoi Genet* 2014; 48: 51–8 (in Russian).
55. Azzam EI, de Toledo SM, Little JB. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation induced bystander effect. *Oncogene* 2003; 22: 7050–7.

56. Sokolov MV, Dickey JS, Bonner WM, *et al.* Gamma-H2AX in bystander cells: not just a radiation-triggered event, a cellular response to stress mediated by intercellular communication. *Cell Cycle* 2006; 6: 2210–12.
57. Chen S, Zhao Y, Han W, *et al.* Mitochondria-depended signaling pathways are involved in the early process of radiation-induced bystander effects. *Br J Cancer* 2008; 98: 1839–44.
58. He M, Zhao M, Shen B, *et al.* Radiation-induced intercellular signaling mediated by cytochrom c via p53 depended pathway hepatoma cells. *Oncogene* 2011; 30: 1947–55.
59. Rugo RE, Schiestl RH. Increases in oxidative stress in the progeny of X-irradiated cells. *Radiat Res* 2004; 162: 416–25.
60. Limoli CL, Giedzinski E. Induction of chromosomal instability by chronic oxidative stress. *Neoplasia* 2003; 5: 339–46.
61. Barber C, Hickenbotham L, Hatch T, *et al.* Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene* 2006; 25: 7336–42.
62. Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. *Radiat Res* 2003; 159: 581–96.
63. Morozik PM, Mosse IB, Melnov SB, *et al.* A study of the nature of “bystander” factors in vitro and in vivo. *Materials of VI Congress on Radiation Research. Vol.2M: RUDN, 2010;* 72 (in Russian).
64. Mills KD, Ferguson DO, Alt FW. The role of DNA breaks in genomic instability and tumorigenesis. *Immunol Rev* 2003; 194: 77–95.
65. Gorgojo L, Little JB. Expression of lethal mutations in progeny of irradiated mammalian cells. *Int J Radiat Biol* 1989; 55: 619–30.
66. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, *et al.* Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis* 2011; 26: 93–100.
67. Bau DT, Tsai CW, Wu CN. Role of the XRCC5/XRCC6 dimer in carcinogenesis and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 515–34.
68. Ryabchenko NM, Glavin OA, Shtefura VV, *et al.* Chromosomal radiosensitivity in Ukrainian breast cancer patients and healthy individuals. *Exp Oncol* 2012; 3: 1–4.
69. Romanenko AM, Morell-Quadreny L, Lopez-Guerrero JA, *et al.* P16INK4a and p15INK4b gene alteration associated with oxidative stress in renal cell carcinomas after the Chernobyl accident. *Diagn Molec Pathol* 2002; 11: 163–9.
70. Romanenko A, Kakehashi A, Morimura K, *et al.* Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1821–31.
71. Romanenko A, Chekalova A, Harkonen P, *et al.* Latent prostate cancer in association with benign prostatic hyperplasia after the Chernobyl accident in Ukraine. *Virchows Arch* 2010; 457: 253.
72. Mamina VP, Sheiko LD. Influence of ionizing radiation and xenobiotics on spermatogenesis of the epithelium of laboratory animals. *Gigiyena Sanitariya* 2001; 6: 24–7 (in Russian).
73. Cheburakov BYu, Cheburakov SYu, Belozarov NYu. Morphological changes in testicular tissue in liquidators after the Chernobyl accident. *Arkh Pathol* 2004; 6: 19–21 (in Russian).
74. Garcia CR, Sammel MD, Coutifaris Ch, *et al.* Occupational exposures and male infertility. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 729–33.
75. Muratori M, Luconi M, Marchiani S, *et al.* Molecular markers of human sperm functions *Int J Androl* 2009; 32: 25–45.
76. Gobé GC, Harmon B, Leighton J, *et al.* Radiation-induced apoptosis and gene expression in neonatal kidney and testis with and without protein synthesis inhibition. *Int J Radiat Biol* 1999; 75: 973–83.
77. Guitton N, Touzalin AM, Sharpe RM, *et al.* Regulatory influence of germ cells on sertoli cell function in the pre-pubertal rat after acute irradiation of the testis. *Int J Androl* 2000; 23: 332–9.
78. Lu Y, Wang X, Chen Y, *et al.* Effects of electromagnetic radiation on morphology and TGF- β 3 expression in mouse testicular tissue. *Toxicology* 2013; 310: 8–14.
79. Trifonova YP. Diagnosis and correction of male fertility disorders depending on the state of free radical processes: dis. ... cand. medical sciences: 14.01.06. Institute of Urology, Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kyiv, 2005. 128 p.
80. Klepko AV, Gorban LV, Motryn OA, *et al.* The study of the dynamics of changes in the physiological parameters of rabbit sperm after irradiation of animals with x-rays. *Probl Rad Med Radiobiol* 2013; 18: 338–48 (in Ukrainian).

81. El-Domyati MM, Al-Din AB, Barakat MT, *et al.* The expression and distribution of deoxyribonucleic acid repair and apoptosis markers in testicular germ cells of infertile varicocele patients resembles that of old fertile men. *Fertil Steril* 2010; 93: 795–801.
82. Hegazy R, Hegazy A, Ammar M, *et al.* Immunohistochemical measurement and expression of Mcl-1 in infertile testes. *Front Med* 2015; 9: 361–7.
83. Abramova EB, Karpov VL. Proteasoma: destruction in the name of creation. *Nature* 2003; 7: 36–45.
84. Sorokin AV, Kim ER, Ovchinnikov LP. Proteasomal system of protein degradation and processing. *Uspekhi biologii i khimii* 2009; 49: 3–76 (In Russian).
85. Martino GN, Slaughter CA. The proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms. *J Biol Chem* 1999; 274: 22123–6.
86. Ciechanover A, Martino GN, Slaughter CA. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. *EMBO J* 1998; 17: 7151–60.
87. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev* 2002; 82: 373–428.
88. Kane RC, Bross PF, Farrell AT, *et al.* Velcade: US FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist* 2003; 8: 508–13.
89. Kane RC, Dagher R, Farrell A, *et al.* Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5291–4.
90. Somlo G, Lashkari A, Bellamy W, *et al.* Phase II randomized trial of bevacizumab versus bevacizumab and thalidomide for relapsed/refractory multiple myeloma: A California Cancer Consortium trial. *Br J Haematol* 2011; 154: 533–5.
91. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, *et al.* Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2012; 120: 285–90.
92. Michaelis M, Fichtner I, Behrens D, *et al.* Anti-cancer effects of bortezomib against chemoresistant neuroblastoma cell lines in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2006; 28: 439–46.
93. Hou M, Eriksson E, Svechnikov K, *et al.* Bortezomib treatment causes long-term testicular dysfunction in young male mice. *Mol Cancer* 2014; 13: 155.
94. Lui WW, Lee M. cAMP perturbs inter-Sertoli tight junction permeability barrier in vitro via its effect on proteasome-sensitive ubiquitination of occluding. *J Cell Physiol* 2005; 203: 564–72.
95. Wang YL, Liu W, Sun YJ, *et al.* Overexpression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 arrests spermatogenesis in transgenic mice. *Mol Reprod Dev* 2006; 73: 40–9.
96. Bazalytska SV, Romanenko AM. Ubiquitin-proteolysis system in the pathogenesis of male infertility after the Chernobyl accident. *Urolohiya* 2011; 15: 37–45 (in Ukrainian).
97. Bazalytska SV, Romanenko AM. Processes of ubiquitination and sumoylation in the pathogenesis of male infertility. *Patolohiya* 2011; 8: 35–9 (in Ukrainian).
98. Vaiserman A. Early-Life epigenetic programming of human disease and aging. In: Trygve O, eds. *Epigenetics in human disease*. Tollefsbol–Amsterdam, Boston: Elsevier, 2012: 545–67.
99. Vayserman AM, Voitenko VP, Mekhova LV. Epigenetic epidemiology of age-related diseases. *Ontogenesis* 2011; 42: 1–21.
100. Labonte B, Turecky G. Epigenetics: a link between environment and genome. *Sante mentale au Quebec* 2012; 37: 31–44.
101. Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics – the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 753–64.
102. Kurilo LF, Stout MI. Genetic and epigenetic mechanisms of regulation, chronology and dynamics of spermatogenesis in mammals. *Andrology and Genital Surgery* 2015; 1: 31–40 (in Russian).
103. Clark DA, Coker R. Transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 293–8.
104. Tiemessen MM, Kunzmann S, Schmidt-Weber CB, *et al.* Transforming growth factor β inhibits human antigen specific CD4⁺ T cell proliferation without modulating the cytokine response. *Int Immunol* 2003; 15: 1495–1504.
105. Ikushima H, Miyazono K. TGF β signalling: a complex web in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 415–24.
106. Dahl M, Maturi V, Lönn P, *et al.* Fine-tuning of Smad protein function by poly(ADP-ribose) polymerases and poly(ADP-ribose) glycohydrolase during transforming growth factor β signaling. *PLoS One* 2014; 9: e103651.

107. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009; 19:156–72.
108. Li MW, Mruk D, Lee WM, *et al.* Cytokines and junction restructuring events during spermatogenesis in the testis: an emerging concept of regulation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 329–38.
109. Lui WY, Lee WM. Molecular mechanisms by which hormones and cytokines regulate cell junction dynamics in the testis. *J Mol Endocrinol* 2009; 43: 43–51.
110. Xia W, Mruk DD, Lee WM, *et al.* Cytokines and junction restructuring during spermatogenesis – a lesson to learn from the testis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 469–93.
111. Xia W, Wong EW, Mruk DD, *et al.* TGF-beta3 and TNFalpha perturb blood-testis barrier (BTB) dynamics by accelerating the clathrin-mediated endocytosis of integral membrane proteins: a new concept of BTB regulation during spermatogenesis. *Dev Biol* 2009; 327: 48–61.
112. Mruk DD, Cheng CY. Tight junctions in the testis: new perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365: 1621–35.
113. Jiang XH, Bukhari I, Zheng W, *et al.* Blood-testis barrier and spermatogenesis: lessons from genetically-modified mice. *Asian J Androl* 2014; 16: 572–80.
114. Van Itallie CM, Anderson JM. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 157–65.
115. Tao YX, Johns RA. Neuronal PDZ domains: a promising new molecular target for inhaled anesthetics? *Mol Interv* 2004; 4: 215–21.
116. Furuse M, Tsukita S. Claudins in occluding junctions of humans and flies. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 181–8.
117. Wu X, Peppi M, Vengalil MJ, *et al.* Transgene-mediated rescue of spermatogenesis in *Cldn11*-null mice. *Biol Reprod* 2012; 86: 1–11.
118. Mazaud-Guittot S, Gow A, Le Magueresse-Battistoni B. Phenotyping the claudin 11 deficiency in testis: from histology to immunohistochemistry. *Methods Mol Biol* 2011; 763: 223–36.
119. Fink C, Weigel R, Fink L, *et al.* Claudin-11 is over-expressed and dislocated from the blood-testis barrier in Sertoli cells associated with testicular intraepithelial neoplasia in men. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 755–64.
120. Nah WH, Lee JE, Park HJ, *et al.* Claudin-11 expression increased in spermatogenic defect in human testes. *Fertil Steril* 2011; 95: 385–8.
121. Chihara M, Otsuka S, Ichii O, *et al.* Molecular dynamics of the blood-testis barrier components during murine spermatogenesis. *Mol Reprod Dev* 2010; 77: 630–9.
122. Mazaud-Guittot S, Meugnier E, Pesenti S, *et al.* Claudin 11 deficiency in mice results in loss of the Sertoli cell epithelial phenotype in the testis. *Biol Reprod* 2010; 82: 202–13.
123. Florin A, Maire M, Bozec A, *et al.* Androgens and postmeiotic germ cells regulate claudin-11 expression in rat Sertoli cells. *Endocrinology* 2005; 146: 1532–40.
124. Bazalytska SV, Romanenko AM, Persidskiy YuV. Peculiarities of expression of claudin protein (Claudin 11) in various forms of male infertility. *Patolohiya* 2012; 26: 11–4 (in Ukrainian).
125. Bazalytska SV. Features of Claudin 11 protein expression and blood-testis barrier status in various forms of male infertility. *Svit Medytsyny Biolohiyi* 2015; 49: 80–3 (in Ukrainian).
126. Aranda V, Haire T, Nolan ME, *et al.* Par6-aPKC uncouples ErbB2 induced disruption of polarized epithelial organization from proliferation control. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1235–45.
127. Canman JC, Lewellyn L, Laband K, *et al.* Inhibition of Rac by the GAP activity of centralspindlin is essential for cytokinesis. *Science* 2008; 322: 1543–6.
128. Bazalytska SV. Male infertility in Ukraine: features of patho- and morphogenesis. Monograph. Kyiv: The Fourth Wave, 2016. 262 p (in Ukrainian).
129. Bazalytska SV, Romanenko AM, Sakalo VS, *et al.* Processes of ubiquitination in the peritumoral tissue of patients with germinogenic tumors of the testicle. *Urolohiya* 2013; 17: 81–4 (in Ukrainian).
130. Bazalytska SV, Romanenko AM. Expression of Ubiquitin protein in peritumoral tissue in germinogenic testicular tumors. *Patolohiya* 2015; 33: 26–30 (in Ukrainian).

2. CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE APPLICATION OF PHYSICAL THERAPY AS A COMPONENT MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN COMBATANTS AFTER COMBAT CLOSED CRANIAL BRAIN INJURY (BRAIN CONTUSIONS)

Lidiia Butska

Department of Internal Medicine, NSC "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЯК СКЛАДОВОЇ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ У КОМБАТАНТІВ ПІСЛЯ БОЙОВОЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ (КОНТУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ)

Лідія Буцька

Кафедра внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Вступ

В сучасному світі відбувається нарощування інтенсивності військових конфліктів, що зумовлює спрямованість інтересів державного і медичного секторів до питань фізичного здоров'я їх учасників, що, в свою чергу, викликає спалах інтересу дослідників до вивчення наслідків, нових способів лікування, реабілітації постраждалих від бойових поранень та мінно-вибухових травм.

Мінно-вибухова травма це провідний фактор ураження людини в сучасному військовому конфлікті. Проводячи аналіз тенденцій перебігу збройних конфліктів кінця XX – початку XXI століття В.С. Свіріда акцентує увагу на різкому зростанні кількості вибухових поранень і травм в цей період [49, с. 3]. Якщо під час «в'єтнамської війни» (1964-1973 рр.) відсоток мінно-вибухових пошкоджень у структурі бойових втрат Збройних сил (ЗС) США становив 15 %, то під час війни у Афганістані (1979-1989 рр.) вже 30 % вражених особового складу 40-ї армії ЗС СРСР мали мінно-вибухові пошкодження.

Збройні конфлікти на Північному Кавказі (1994-1997 рр., 1999-2002 рр.) показали різке зростання частоти мінно-вибухових травм до 76 %, у першій чеченській війні вона досягала до 28 %, а вже під час наступної – 35%.

У 2003 році впродовж військової операції в Іраку санітарні втрати ЗС США, що супроводжувалися мінно-вибуховими ураженнями досягли 31 %. В той час пізніше, у 2003-2009 роках, мінно-вибухові пошкодження становили більше 54 % санітарних втрат ЗС Великої Британії в операціях коаліційних сил в Іраку та в Афганістані.

Ставши частиною суворого, багатолітнього військового конфлікту із російським загарбником, Україна не тільки збільшила вищезгадані показники, але й стала основним полігоном для всього світу у питаннях широкомасштабних досліджень в цій галузі. За спостереженнями Є.Г. Педаченко зрозуміло, що травматичні пошкодження черепа та головного мозку займають перше місце за показниками летальності та інвалідизації осіб працездатного віку [44, с. 3]. А стосовно наслідків бойових дій, то і українські і зарубіжні вчені сходяться на тому, що ЧМТ складає 30-35%, до усіх бойових ушкоджень [76, с.185].

Саме контузія головного мозку, як специфічний підвид бойової черепно-мозкової травми (БЧМТ), при якому на фоні відсутності зовнішніх пошкоджень присутні серйозні наслідки для здоров'я пацієнта, є найрозповсюдженішим, і на думку певних авторів [50, с.140], найнебезпечнішим видом мінно-вибухових поранень.

Як пише М.Г. Семчишин, БЧМТ виникає у потерпілих під час бойових дій, та містить в собі всю сукупність травм і поранень, а загальна летальність при легкій ЧМТ становить 4,0-17 %, та 70,0 % при тяжкій. 19,0 % потерпілих отримують виражену інвалідність після такої травми, а 47,0-51 % потерпілих – зниження працездатності [50, с.142].

В. Афонін вказує, що контузія головного мозку є одним із найбільш поширених ушкоджень під час бойових дій [1, с. 4]. Як виявляють його дослідження, цю травму військовослужбовці отримують втричі частіше, ніж інші бойові поранення, а на ефективність відновлення постраждалих після контузії можна вплинути через застосування спеціальних засобів організації фізичної підготовки та через раціоналізацію використання наявних фізичних виховних та освітніх засобів.

Дослідженням проблематики БЧМТ в цілому та окремо саме контузії головного мозку займалася велика плеяда відчизняних вчених: Р. Баннікова [2], В.В. Білошицький [4], А.Ю. Кіх [23], В.О. Коршняк [26, 27], О. Матвейко [34, 35], С.М. Мороз [38], М.Є. Поліщук [45], Є. Педаченко [45], М.Т. Семчишин [51], І.І. Черненко [58, 59], В.І. Сухорукова [54], В.І. Трихліб [56], Буцька Л.В., Чухраєв М.В. [13-17] та ін.

Серед зарубіжних вчених варто відмітити М.М. Weightman [84, 85], М. R. Scherer [84], L.E. Goldstein [69], R.D. Vanderploeg [80], L. Holm [70], K. Meyer [76] та ін., що вказують на роль фізичної терапії в реабілітації військових після травм головного мозку.

Достойним уваги ми вважаємо розкриття певних аспектів патогенезу, клініки, діагностики та лікування наслідків черепно-мозгової травми, отриманих у військовий час у кандидатській дисертації В.П. Бодруг [6] і соціально-психологічної реабілітації військовослужбовців із районів військових конфліктів у кандидатській дисертації В.О. Лескова [30].

У вітчизняній науковій літературі ми маємо у наявності низку фундаментальних вітчизняних досліджень, що розвивають теорію та практику фізичної терапії: О.К. Марченко [32, 33], В.М. Мухіна [40], вагомих медичних праць Ю.П. Горго [10], В.А. Єпіфанова [13, 14], І.В. Шурпак [63], Л.В. Буцька [88], І.З. Самосюк [89], М.В. Чухраєв [90]. З іншого боку глибина задачі настільки велика, що продовжує бути дефіцит літератури, яка докладно та доказово досліджує методики фізичної терапії для пацієнтів, що мають з симптоматику контузії головного мозку. Також у науковій літературі бракує праць, які стосуються застосування немедикаментозних засобів і методів фізичної терапії задля відновлення нейропластичних функцій, динамічного компоненту діяльності, вдосконалення певних компетенцій у комбатантів, як вузької категорії пацієнтів, із специфічною мотивацією і, відповідно, специфічності вибору реабілітаційного інструментарію фізичної терапії.

Адже пошук нових алгоритмів, методів, створення альтернативних технологій для розробки та оптимізації комплексної програми фізичної терапії військовослужбовців, які перенесли контузію головного мозку, є надзвичайно актуальною для сучасної України.

Мета розділу полягає в аналізі наукової літератури, стосовно використання мультидисциплінарних підходів до реабілітаційної програми для комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку).

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати стан дослідження проблеми щодо фізичної терапії осіб-комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку).

2. Визначити, на основі досліджених літературних джерел, теорії, що доводять взаємозв'язок м'язової, вестибулярної дисфункцій, когнітивних розладів, та їх впливу на психоемоційний стан осіб-комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку)

Етіологія, патогенез, клінічні ознаки контузії головного мозку, сучасні класифікації черепно-мозкових травм, термінологія, суть поняття «контузія головного мозку» в сучасній літературі

Зростання в сучасних війнах долі мінно-вибухових та вибухових пошкоджень центральної нервової системи призводить до необхідності вдосконалення діагностики і лікувальної тактики бойових травм нервової системи наголошено у дослідженні В.А. Яворської, І.І. Черненко та Ю.Г. Федченко [64, с. 29].

С.С. Касинець, І.А. Голованова, Д.В. Паламарчук та О.О. Дорошенко, зазначають, що більшість учасників бойових дій з особливими потребами, мають наслідки перенесених черепно-мозкових травм (ЧМТ) (41,5%) з неврологічними проявами різного ступенів, наслідки травм нижніх і верхніх кінцівок ускладнені пост-травматичними невропатіями (19,2%) [21, с.160]. Такі хворі потребують постійного спостереження мультидисциплінарною реабілітаційною командою, в яку входить невролог, задля нейрореабілітаційних заходів спрямованих на покращення якості життя, в індивідуальних програмах реабілітації кожної особи з особливими потребами.

В. Афонін зазначає, що контузія головного мозку є одним із найбільш поширених ушкоджень під час бойових дій [1, с. 4]. Цю травму військовослужбовці отримують втричі частіше, ніж інші бойові поранення. Зціленню військових після контузії можна сприяти, шляхом пошуку нових способів організації фізичної терапії, ерготерапії, в різних формах та режимах.

Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги при ЧМТ, затверджений МОЗ України в 2013 році, наводить наступну класифікацію ЧМТ:

I. Закрита

II. Відкрита

Закрита ЧМТ

1. Легка ЧМТ:

1.1. Струс головного мозку

1.2. Забій головного мозку легкого ступеню

2. ЧМТ середньої тяжкості:

2.1. Забій головного мозку середньої тяжкості

3. Тяжка ЧМТ:

3.1. Забій головного мозку важкого ступеню

3.2. Гематоми:

3.2.1. Епідуральна

3.2.2. Субдуральна

3.2.3. Внутрішньомозкова

3.2.4. Субдуральні гідроми

3.3. Вдавлені переломи скеліття черепа.

Звернемо нашу увагу на відсутність поняття «контузія». Латинське слово *contusio* має значення «забій». Далі будуть надані описані в медичній літературі симптоми, але потрібно зрозуміти, чому існує необхідність застосування саме терміну «контузія» при уточненні діагнозів і виборі стратегій реабілітації певних категорій осіб. Дослідження М.Є. Поліщук та медиків під його керівництвом [45, с. 33], від 2001 року, має стосунок до дослідження специфіки легких ЧМТ широкого кола осіб, різних вікових категорій і стверджує. Що більшу частину ЧМТ (70-80%) становлять легкі ушкодження – струси та забиття легкого ступеня, зазначають у своєму дослідженні.

Наслідки уражень ГМ не завжди є адекватними тяжкості перебігу травми й нерідко мають прогресивний перебіг з тривалою втратою працездатності і обмеженням функціонування. Р. Баннікова, К. Калінкін та Ю. Мангушевський вказують на те, що при поглибленому вивченні віддаленого періоду закритої ЧМТ чисельність її наслідків, що розвиваються, становить 35-88 % [2, с.23].

На збільшення випадків бойових травматичних ушкоджень головного мозку (бойова черепно-мозкова травма), які переважають у структурі бойових ушкоджень головного мозку вказують І.І. Черненко та І.А Чухно, [59, с.19]. При цьому ніхто не виділяє окремо термін «бойова» стосовно до ЧМТ в класифікації. Цей термін активно використовується спеціалістами, саме для наголосу специфіки проблематики.

Ю.В. Кас, В.О. Коршняк і В.Т. Поліщук дають інформацію щодо того, що з березня 2014 по лютий 2015 років до Військово-медичного клінічного центру північного регіону було прийнято 671 військовослужбовця, що брали участь в бойових діях на сході України, із ЗЧМТ, зумовленою вибуховою хвилею [22, с. 41]. Ці травми є складними, комбінованими пошкодженнями, що включають у себе струс мозку, акустичні травми та вібротравми. Також невід'ємною частиною всіх баротравм є істинний струс мозку в результаті дії повітряної хвилі, що нагадує короткий масивний удар широкою щільною поверхнею.

Як зазначають О.Є. Скобська, О.М. Кваша, при бойовій ЧМТ легкого ступеня тяжкості унаслідок вибухової дії у проміжному та віддаленому періодах важливим клінічним завданням є чітка диференціація вестибулярних порушень та встановлення логічного зв'язку між ними та іншими перехресними симптомами та коморбідними станами, задля можливості розробити міждисциплінарні стратегії реабілітації діагностики та лікування задля покращення якості життя цих пацієнтів [52, с.11].

Заслужують уваги роботи В.Н. Шеваги, який звертає увагу на те, на важливість відслідковувати часову динаміку перебігу ЗЧМТ, задля профілактики віддалених наслідків, що можуть спричинити тяжкі хвороби, аж до інвалідизації постраждалого [63, с.13].

Якщо дивитися іноземних дослідників, серед яких виділяються праці M.R. Shreder, M.M. Wiegthman, вони констатують наступне: протягом останнього десятиліття понад 220 000 військовослужбовців зазнали травматичних наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) беручи участь у військових операціях в Іраці та Афганістані [78, с. 1255].

Легка ЧМТ призводить часто до когнітивного та сенсомоторного дефіциту, що негативно впливає на професійні навички бійців, створює утруднення з т.з. лікування і реабілітації.

Праці фахівців нейрологічної фундації з Онтаріо показують, що черепно-мозкові травми (ЧМТ) та легкі ЧМТ, що є так звані контузії, можуть сприяти зменшенню ефективного когнітивного функціонування. Вони визначають легку ЧМТ, як тимчасову зміну функцій мозку, спричинену розладом свідомості з елементом посттравматичної амнезії тривалістю менше доби [77, с.13]. Термін «контузії» констатує специфічні причини виникнення і перебігу легких ЧМТ.

З вищезазнаного витікає усвідомлення, що сучасна медична термінологія використовує широкий спектр понять для визначення і розуміння ЧМТ бойового характеру. При застосуванні терміну «контузія», ми акцентуємо увагу на специфічному характері ушкоджень, як наслідків легкої ЧМТ у осіб-комбатантів.

В основі визначення поняття «контузія головного мозку» (КГМ) лежать певні симптоми. А рисунки 1 та 2 демонструють нам, результатом яких саме фізичних проявів є описані нижче наслідки.

Симптоми КГМ:

1. Симптоми, що виникають безпосередньо під час травмування і зникають протягом 7-21 діб:

- запаморочення;
- нудота (незалежно від часу вживання їжі);
- блювота;
- тимчасова втрата свідомості;
- тимчасова втрата слуху;
- тимчасова втрата зору.

2. Віддалені у часі симптоми, що проявляються протягом довгого часу після отримання:

- погіршення пам'яті;
- головний біль;
- порушення мовлення;
- порушення сну;
- втомлюваність;
- парези, паралічі кінцівок.

Додаткові поведінкові та психоемоційні розлади віддалені у часі:

- підвищена дратівливість;
- алкоголізм;
- наркоманія;

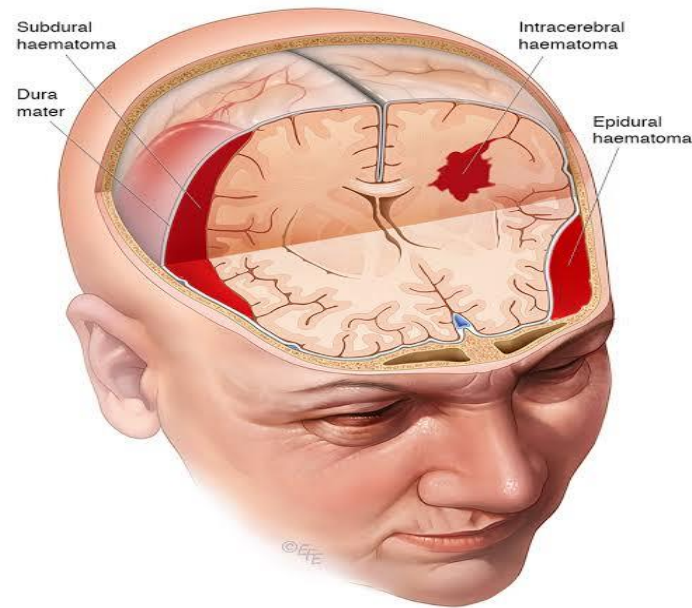


Рис. 1. Фізичні прояви після КГМ

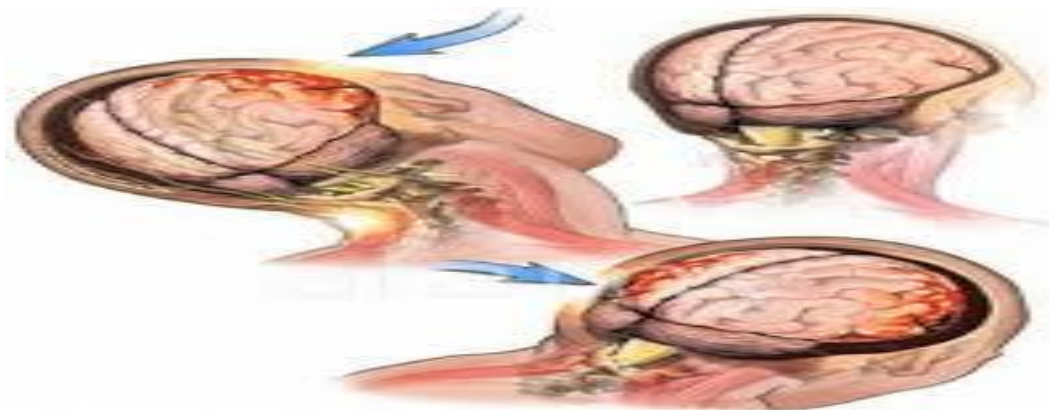


Рис.2. Механізм пошкодження при КГМ

В.О. Коршняк, Б.А. Насібулін і Ю.В. Бовт провели ґрунтовне медичне дослідження пацієнтів, які брали участь в бойових діях на сході України, та описали симптоматику легкої ЧМТ, як результат дії вибухової хвилі, у гострому її періоді:

Основні скарги хворих у гострий період – головний біль, вегетативні порушення, порушення циклу сну - неспання [27, с.122].

Головний біль відзначали всі обстежені. У більшості пацієнтів також виявлено астеничні прояви, порушення сну, погіршення пам'яті, нудоту, сонливість упродовж дня.

Як вказують у своїй монографії Буцька Л.В., Чухраєв М.В. [15], головний біль у лобно-скроневій долі локалізувався у 41% пацієнтів, у одній з половин голови – 22% пацієнтів, у потиличній зоні – 17% обстежених. Порушення сну зареєстровано було у 88% пацієнтів [15, 17], та клінічно проявлялося поверхневим характером сну, відсутністю відчуття відпочинку, ранковим головним болем, передчасним пробудженням, квалістю та розбитістю протягом дня, що може бути наслідком дисфункції та дисбалансом активуючих та синхронізуючих процесів у неспецифічних структурах мозку, що відповідають за цикл сну-неспанья. Вищезгадані вчені у своїх інших працях відмічають наступне [13, 15, 17, 18]: майже в усіх обстежених пацієнтів відзначали зміни вегетативної нервової системи: зниження вегетативного тонуусу з переважанням активності парасимпатичного відділу [13].

У більшості пацієнтів виявлено недостатній рівень вегетативної реактивності (ВР), трохи більше ніж у чверті обстежених – підвищену чи спотворену ВР, що є базою для змін адаптаційних процесів в організмі та розвитку пов'язаних з ними психосоматичних порушень [17]. Водночас у більшості пацієнтів встановлено недостатнє ВЗД, яке супроводжувалося ослабленням адаптивних механізмів із погіршенням пристосованості до змін навколишнього середовища [27, с.123].

Група вчених під керівництвом В.О. Коршняка робить цікаве узагальнення: на відміну від побутової чи транспортної ЗЧМТ, у пацієнтів з легкою ЗЧМТ, що зумовлена дією вибухової хвилі, переважає гемігіпестезія (зниження чутливості з одного боку тулуба, зліва чи справа) [27, с. 124]. Це можна пояснити тим, що ЗЧМТ при вибуховій хвилі не ізольована локалізацією удару, а є компонентом контузії – короткочасної загальної надзвичайно потужної механічної дії на всю поверхню тіла постраждалого, що супроводжується суперпотужним потоком аферентної імпульсації зі усіх рецепторів, що розміщені на поверхні тіла. Саме таким чином контузія призводить до позамежного гальмування усіх ділянок ЦНС і відтворює дисрегуляторну патологію в базальних відділах мозку.

Поєднання прямого впливу ударної хвилі на речовину мозку, дисрегуляції діяльності його базальних відділів є особливостями патогенезу цього виду ЗЧМТ та зумовлює відмінності клінічних проявів такої травми, її чутливість до методів лікування, на що потрібно спрямовувати свою увагу при дослідженні та лікуванні таких клієнтів [27, с.124].

На рис.3 зображена дія факторів, що призводить до контузії головного мозку [26, с. 84].

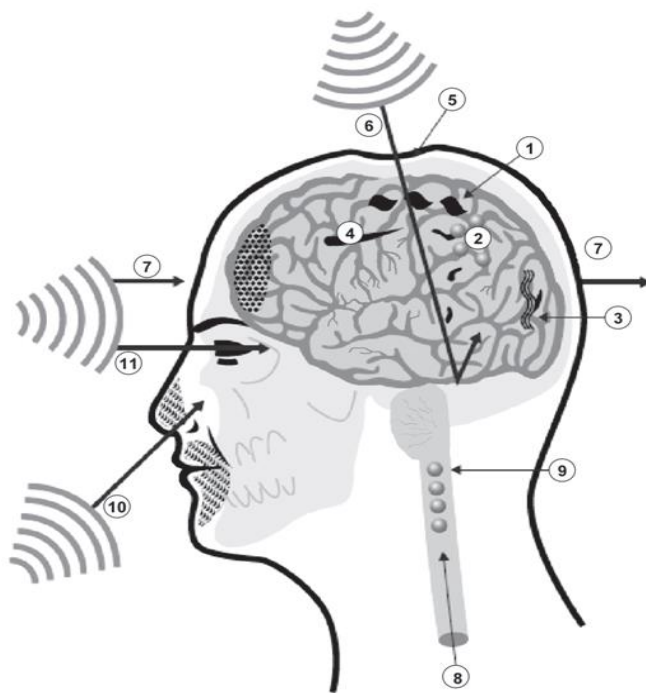


Рис. 3. Дія факторів, що призводить до контузії головного мозку

- 1 – Невідповідність акустичного імпедансу, що призводить до ушкодження
- 2 – Взаємодія «вибух – утворення бульбо-шоку»
- 3 – Гемодинамічний удар – дифузне ушкодження аксонів
- 4 – Кавітація
- 5 – Деформація черепа з наявністю пружного відштовхування
- 6 – Відбивання вибухової хвилі від внутрішньої поверхні черепа
- 7 – Ефект «китайського болванчика» – розгін і гальмування голови
- 8 – Приплив крові від тулуба до голови
- 9 – Повітряна емболія після ушкодження легень
- 10, 11 – Фрагменти проникнення вибухової хвилі через носові пазухи та очні ямки.

Медичну характеристику клінічних проявів та симптоматики ЗЧМТ, безвідносно до бойового її характеру наводять І.В. Цимбалюк, Б.Н. Лузан, І.П. Дмитренко, В.В. Медведєв та А.І. Троян: забої мозку, в залежності від характеру й тяжкості травми, можуть бути доволі різномірними – від порівняно некритичних поодиноких, до виражених множинних, що вражають життєво важливі структури [41, с. 24].

Морфологічно, в залежності від характеру травми, зміни в зоні забою можуть змінюватися від точкових геморагій і невеликих вражених ділянок до утворення великих вогнищевих ділянок мозкового детрита, розриву судин, крововиливів в зруйновану тканину, виражених явищ набряку-набухання, який іноді розповсюджується на весь мозок. Частіше забої формуються в зоні прикладення сили, але також можливі з діаметрально протилежної удару сторони (механізм проти удару) [41, с. 24].

Приклад морфологічних змін продемонстровано на рис. 4:

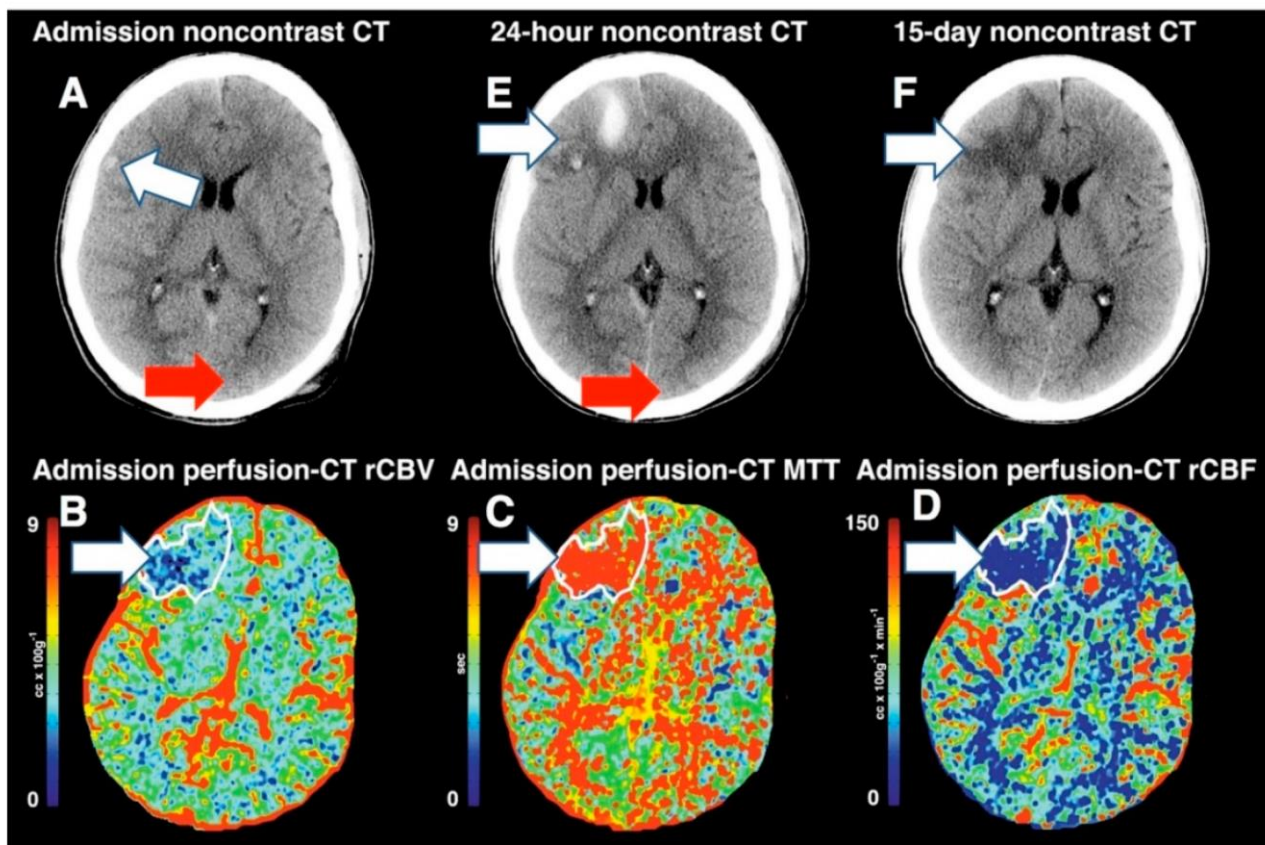


Рис. 4. Приклад неконтрастної та перфузійної комп'ютерної томографії пацієнта з ЗЧМТ

Є також класифікація симптоматики забою, відносно складності його перебігу [41, с. 27]. Для зручності аналізу ми звели їх у таблицю 1.

Таблиця 1

Класифікація симптомів забою головного мозку в залежності від складності його перебігу

Легкий забій	Середній забій	Тяжкий забій
- втрата свідомості (до 10 хвилин); - хронічний легкий головний біль; - запаморочення; - слабкість; - «шум» у вухах; - амнезія; - виражена нудота; - блювота; - неврологічна симптоматика «м'яка» (зникає протягом 2-3 тижнів).	- втрата свідомості (10 хвилин – декілька годин); - інтенсивний довгий головний біль; - амнезія; - часта блювота; - психічні розлади; - порушення життєво важливих функцій (браді-, тахікардія, підвищення АТ та ін.) - регресуючі протягом 2-5 тижнів парези.	- втрата свідомості (декілька годин – декілька тижнів); - психо-моторне збудження; - тяжка неврологічна симптоматика (часто з погрозою життєвим функціям); - вогнищеві симптоми регресують повільно лишаючи важкі остаточні явища: у руховій і психічній сферах

В порівнянні з легкими ЧМТ, що мають побутовий характер, БЧМТ характеризує більш гострий характер перебігу. Як пише В.О. Коршняк: «підсумовуючи вищезазначене, відмітимо, що сучасна бойова ЧМТ зі струсом і забоєм головного мозку легкого ступеня тяжкості характеризується більш тяжким перебігом у гострому періоді порівняно з ЧМТ мирного часу» [27, с. 122].

ЗЧМТ, обумовлена вибуховою хвилею, також є стресом, що реалізується через головний мозок і призводить до напруження вегетативних механізмів, супроводжується вегетативними порушеннями, перманентного характеру.

Структурно-функціональна недостатність надсегментарних структур, яка має місце в гострому періоді бойової ЗЧМТ, може розвинути у хворих, в той момент, коли від них знадобиться напруження адаптивних механізмів, що, в свою чергу, може в подальшому призвести до їх зриву. ЗЧМТ, отримана в період ведення бойових дій, є комплексом структурно-функціональних змін нервової системи адаптивного плану, які являють собою динамічний, багаторівневий процес.

Вираження та динаміка клінічних проявів структурних пошкоджень та функціональних порушень основних патогенетичних процесів залежить від тяжкості отриманої травми [27, с.122].

С.М. Мороз, А.К. Моргачьова, І.П. Яворська та Р.П. Хаїтов відзначають у своєму дослідженні: «часто пацієнти, що потребували іммобілізації схоплювалися з ліжка посеред ночі, зривали з себе іммобілізаційні пристрої і намагалися кудись бігти, а після пробудження не могли зрозуміти, що з ними відбувалось або ж взагалі амнезували дані епізоди» [38, с. 47].

Пізніше, коли хворі починали балакати, вони розповідали що їм сниться як вони продовжують воювати, вдень їх не полишає немотивоване відчуття тривоги, дратуюча слабкість, розбитість, запаморочення, головні болі, дзвін або шум у вухах, іноді провали в пам'яті. Ознак порушень роботи внутрішніх органів виявлено не було.

Анамнестично, всі хворі відмічали, що їх відкинуло вибуховою хвилею при обстрілі важкою артилерією, в деяких випадках це супроводжувалось втратою свідомості. В подальшому у них спостерігали розлади слуху, або слуху й мови, доволі часто з'являлось заїкання. Ці порушення мають специфічний характер. Слух одночасно втрачався на обидва вуха. Втрата мовлення синхронізувалась з глухотою і ніколи не виявлялась самостійно. Заїкання нагадувало спотикання у вимові. Читання і письмо не порушувалось, що дозволяло через ці фактори працювати з пацієнтами [38, с. 47].

А.А. Булан вважає, що особливе значення на переживання бойового стресу мають отриманні в ході бойових дій поранення, каліцтва, кількість контузій, перебування в полоні

та перенесення тортур під час перебування в ньому, а також особисті характеристики переживання болю [7, с.11].

С.С. Касинець, І.А. Голованова, Д.В. Паламарчук і О.О. Дорошенко, досліджуючи довготермінові наслідки вищеописаного співвідношення бойовий стрес – БЧМТ, зазначають: «згодом учасники таких екстремальних подій починають відчувати труднощі у процесі адаптації до мирного життя» [21, с.160].

У всіх пацієнтів-комбатантів пережита травма спричиняла стрес, який позначився на психофізіологічному стані кожного учасника бойових дій. Часто після контузії спостерігають наступні симптоматичні ускладнення: порушення сну, у короткотривалих снах, пацієнт бачить війну та смерть, переживає відчуття страху, депресивний стан, відчай. Постраждалі військові вдаються до переоцінки цінностей. Їм важко сприймати реальність і контрасти між військовими та мирними буднями. На війні – страждання, смерть, страх, біль. В тилу – люди одружуються, народжують дітей, посміхаються, розважаються, працюють, просто живуть звичним життям. Військовослужбовці можуть відчувати образу, зраду, відчай, розчарування. Можливим є розвиток руйнівних сценаріїв: алкоголізм, наркоманія, суїцидальні наміри, що через деякий час проявляється як посттравматичний стресовий розлад [21, с.160].

Таким чином, специфічність проблематики контузії головного мозку, зумовлює доцільність ґрунтовного дослідження даної проблеми на різних рівнях та напрямках медичної науки – неврології, нейрохірургії, медичної психології, фізіотерапії – в мультидисциплінарному контексті. Також це призводить до усвідомлення багатофакторності, багаторівневості та комплексності при розробці підходів до реабілітації комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку).

Клініко-фізіологічне обґрунтування фізичної терапії у комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку)

Досвід країн НАТО вказує на можливість попередження інвалідизації комбатантів з ЧМТ завдяки вчасному проведенню реабілітації [23, с. 286].

М.Є. Поліщук, А.О. Данчин і О.М. Гончарук наголошують на своєчасності лікування осіб після ЗЧМТ, зазначаючи, що летальність, може бути спричинена віддаленими наслідками травми. Вони ж підкреслюють роль фізичної терапії у відновленні локомоторних функцій, самообслуговування та соціальної адаптації [45, с. 36].

С.С. Касинець, І.А. Голованова, Д.В. Паламарчук та О.О. Дорошенко зазначають: «враховуючи те, що більшість інвалідів учасників бойових дій мають наслідки перенесених черепно-мозкових травм з неврологічними проявами різного ступенів, наслідки травм нижніх та верхніх кінцівок ускладнені післятравматичними невропатіями, вони потребують постійного спостереження у невропатолога, фізіотерапевта з метою проведення нейрореабілітаційних заходів для покращення якості життя, які обов'язково повинні бути вказані в індивідуальних програмах реабілітації інвалідів відповідно до потреб кожного інваліда» [21, с.160].

О.Є. Скобська стверджує: «при бойовій ЧМТ легкого ступеня тяжкості (ЧМТлст) унаслідок вибухової дії у проміжному та віддаленому періодах важливим клінічним завданням є чітка диференціація вестибулярних порушень з іншими перехресними симптомами та коморбідними станами, що дасть змогу розробити міждисциплінарні стратегії реабілітації для покращення результатів діагностики, лікування та якості життя цих пацієнтів» [52, с.11].

О. Матвейко вважає, що пришвидшити відновлення військовослужбовців після контузії можна за допомогою засобів фізичного виховання [35, с. 46]. Вона ж стверджує, що після контузії головного мозку можна застосовувати різні фізичні вправи, та розділяє їх відповідно до кількості залучених учасників та індивідуальні та групові; за способом

застосування: традиційні, нетрадиційні та новітні; за характером впливу на організм: загальноорозвивальні та спрямовані на відновлення [35, с. 47].

Н.Я. Росослянка відносить до числа основних реабілітаційних заходів, у проміжному та віддаленому періодах ЧМТ – медикаментозну терапію (дегідратуючі, вазоактивні препарати, ноотропи, нейрометаболічні стимулятори, седативні засоби), фізіотерапію, кінезіотерапію, психотерапію, відновлення вищих коркових функцій, озонотерапію, ерготерапію з елементами профорієнтації; зазначає, що у віддаленому періоді може бути показане нейрохірургічне втручання [48, с. 46].

І.В. Шурпак зазначає, що нейрореабілітація таких пацієнтів повинна включати міждисциплінарний лікувальний підхід із залученням психоневрологів, фізичних терапевтів, необхідних консультантів, а також соціальних працівників. Лікування стійких поведінкових симптомів, які виникли після легкої ЧМТ (тривоги, депресії, порушень настрою, розладів сну, змін особистості), мусить проводитись з урахуванням важкості симптомів та індивідуальних коморбідних розладів, присутніх у пацієнта у мільтидисциплінарній співпраці із психологом або психіатром [63, с. 71].

Р. Баннікова, К. Калінкін та Ю. Магнушевський вважають, що важливим аспектом нейрореабілітації залишається фізична реабілітація, оскільки ступінь самообслуговування переважно визначається руховим дефіцитом, вважають [1, с.24].

Комплекси лікувально-відновних заходів, що використовуються в неврології та нейрохірургії, є водночас методами лікування, зокрема лікувальна фізична культура, надає цільовий вплив при різноманітних клінічних синдромах.

В.М. Мухін вважає, що сам характер ушкоджень головного мозку, при ЧМТ, що супроводжується розладом вестибулярного апарату і мовлення, зумовлює специфічність застосування ЛФК і ставить в процесі реабілітації спеціальні завдання: відновлення і підвищення стійкості вестибулярного апарату, покращення ритму і співвідношення фаз дихання [40, с.424]. Р. Баннікова наголошує на тому, що відповідно міжнародним рекомендаціям, а також концептуальності розуміння тенденції «час = мозок», реабілітаційне втручання після ЗЧМТ повинне починатися так скоро, як це тільки можливо [2, с. 26].

На думку вченої, активізацію хворих треба починати відразу при досягненні пацієнтами клінічної стабільності, тому що найбільш значуще рухове відновлення відбувається в перші кілька днів після пошкодження речовини мозку.

Відновлення втрачених рухових функцій у хворих з ЧМТ налічує велику кількість методик, але відсутня єдина система диференційованого використання засобів і методів фізичної реабілітації. Адже рухове навчання, на думку Р. Баннікової, є базовим принципом побудови більшості методик фізичної реабілітації, спрямованих на відновлення порушених рухових функцій внаслідок ЧМТ [2, с. 24].

Ю.В. Фломін також зазначає, що фізична реабілітація є показником при будь-якій руховій дисфункції після ЧМТ і неврологічних хвороб, в тому числі і при порушенні ходіння. Вчений наголошує на позитивних тенденціях останнього часу у вивченні ходіння і його порушень, як наслідок неврологічної проблематики, завдяки використанню МРТ і інших медичних засобів і формування розуміння ролі фізичної терапії при лікуванні даної дисфункції [57, с.130].

М.М. Матяш та О.М. Марченко у спільному дослідженні підкреслюють сучасні уявлення, щодо ролі медичної реабілітації у реінтегруванні в суспільство хворих із віддаленими наслідками ЗЧМТ [36, с.139]. Спираючись на сучасні уявлення про патогенез ЗЧМТ, вчені формують фармако-фізіотерапевтичні лікувальні комплекси, призначені для корекції основних патологічних синдромів віддалених наслідків ЧМТ. Особливо підкреслюють необхідність включення в ці комплекси факторів фізичної терапії, як основи коригування патогенетично значущих дизрегуляторних порушень і доцільність включення психотерапевтичних методик у лікувально-реабілітаційний комплекс для хворих із ЧМТ, задля відновлення фізичних і когнітивних функцій та забезпечення повноти реабілітації [36, с.139].

Наслідки ЗБЧМТ, зокрема, ускладнення перебігу післятравматичного періоду, летальність постраждалих, залежать від термінів надання невідкладної, кваліфікованої та спеціалізованої допомоги, а також відповідної реабілітаційної роботи, задля фізичного відновлення, психоневрологічної та соціальної адаптації пацієнтів [4, с.71].

При наданні допомоги постраждалим при БЧМТ діють відповідно до стандартів та протоколів ведення хворих із ЧМТ.

Когнітивна реабілітація (КР) є «комплексом лікувальних заходів, що систематично використовується та спрямований на покращення когнітивних функцій і поліпшення можливостей пацієнта щодо участі в діяльності, яка була обмежена через розлади однієї або більше когнітивної сфери» [13].

КР хворих із гострими травматичними ураженнями ГМ, а саме ЧМТ, має проводитись мультидисциплінарно та включати медикаментозну та фізичну терапію, інтеграцію хворого в суспільство, психологічну та просвітницьку роботу з членами його родини.

Разом з тим, як вважає О.В. Кулик, значним стримувальним фактором в розвитку реабілітаційної науки є масове ототожнення реабілітації з фізіотерапією і санаторно-курортними методами лікування, що десятиріччями нав'язувалися у вітчизняній вищій школі, як наслідок стало звуження цього поняття, а також - зменшення наукової уваги та згасання дослідницького інтересу [25, с. 95].

Варто звернути увагу, що рівень реабілітаційної концепції, підходів і методів у провідних спеціалізованих установах, комунальних закладах охорони здоров'я міст-мільйонників України, комунальних обласних регіональних закладах охорони здоров'я, де отримують допомогу хворі з тяжкою черепно-мозковою травмою, перебуває в площині лікувальної фізкультури, мануальної терапії, використання загальних фізіотерапевтичних прийомів, і залишаються на рівні 60–80 років минулого сторіччя, без урахування сучасних досягнень і спостережень доказової медичної реабілітаційної науки.

Реабілітаційні технології, які вже десятки років використовуються в країнах Європи, США, Японії і що мають високий соціально-економічний і професійний імідж, в нашій державі представлені спорадично, мають вузьке застосування, незважаючи на підвищення доступності повноцінної реабілітації для пацієнтів з наслідками важкої черепно-мозкової травми [25, с. 95].

О.Д. Гавловський, І.А. Голованова та В.Ф. Харченко, аналізуючи стан реабілітації учасників АТО/ООС відзначають значний позитивний вплив на відновлення військовослужбовців саме фізичної реабілітації [8, с. 46].

Фізична терапія, як певна система заходів, спрямованих на застосування комплексів фізичних вправ, враховуючи індивідуальний підхід, завдання, складність і етапність медичної реабілітації, має наступні складові:

- лікувальну фізичну культуру,
- лікувальний масаж,
- фізіотерапію,
- механотерапію,
- працетерапію,
- кінезотерапію,
- ерготерапію,
- консультування,
- мануальну терапію,
- рефлексотерапію,
- фітотерапію,
- гомеопатичну терапію,
- ароматерапію,
- природні фізичні чинники,
- загартування.

Саме це, на нашу думку, є прикладом усвідомлення актуальності мультидисциплінарної роботи по лікуванню і подальшій реабілітації постраждалих комбатантів.

Саме мультидисциплінарність, західні науковці розглядають, як певний критерій ефективності роботи команди фізичних терапевтів.

Зокрема М. М. Weightman та її колеги надають конкретні рекомендації щодо застосування фізичної терапії даються у таких сферах:

- ставлення пацієнта до навчання (опановування нових навичок, формування нових здібностей) ;
- складності певних типів діяльності;
- вестибулярна дисфункція;
- дисфункція рівноваги високого рівня;
- посттравматичний головний біль;
- скронево-нижньощелепний розлад ;
- дефіцити уваги та виконання подвійних завдань;
- виконання вправ [85, с. 209].

Вищенаведену довідкову інформацію покладено в основу практичних рекомендацій, оформлених в таблицю, з обов'язковим зазначенням і наголосом на рекомендації фізичного терапевта як стандарту практики або варіанту практики та позначенням класифікації International Classification of Functioning, Disability and Health з позицій оцінки / втручання.

Визначено два напрямки сфери, що належать до практики будь-якого медичного працівника. Рекомендація щодо запобігання довгостроковим результатам включає міру участі. Оскільки не існує конкретних показників участі та реінтеграції у військовий спосіб життя, терапевтам рекомендується застосовувати загальносвітові заходи (наприклад, версію короткого огляду здоров'я з 36 пунктів), доки не буде розроблено критерії військової компетенції, а також рекомендації з питань навчання пацієнта. Саме фізичні терапевти відіграють важливу роль у навчанні пацієнта - військовослужбовця починаючи від моментів персонального догляду і до кінцевого відновлення після легкої ЧМТ [7, с. 209].

Королівські збройні сили Канади орієнтуються на питання ефективності своєї роботи, функціональності та бойової готовності. Важливе значення надається в цьому зв'язку діяльності фізичних терапевтів та ерготерапевтів, вони враховують, що діяльність із високим рівнем ризику, притаманна військовій службі, може загрожувати здоров'ю, добробуту та ефективності діяльності канадійських військових [71, с.133].

Оскільки фізична функціональність (у її відповідності до МКФ) є невід'ємною частиною виконання щоденних завдань, її погіршення може порушити ефективність та збільшити ризик для військовослужбовців. Навпаки, впровадження заходів охорони здоров'я, вдосконалення системи діяльності фізичних терапевтів позитивно впливає на здоров'я військовослужбовців, їхніх сімей, що відображається у ефективній діяльності, як окремих військових частин так і всієї організації Королівських Канадських збройних сил.

У контексті ж даної роботи, зазначимо що Brain Bootcamp (заходи нейрореабілітації) можуть сприяти поліпшенню когнітивних показників, зменшенню симптомів, пов'язаних з легкою ЧМТ та ЧМТ, та підвищувати ефективність зовнішнього втручання для військовослужбовців, що мають знижену функціональність.

Доцільні та ефективні заходи нейрореабілітації, засновані на фактах втручання, спрямовуються на підвищення функціональності, що заповнює прогалину у клінічних послугах для військовослужбовців Канадських збройних сил. Надання нейрореабілітаційних послуг професійними терапевтами, як частина всебічного міждисциплінарного протоколу, спрямованого на управління функціональністю, певними станами психіки та різними іншими станами у військовослужбовців з БЧМТ або ЧМТ, відповідає поточній доказовій базі та моделям хорошої медичної практики [71, с. 134].

Доволі цікавим є клінічне обґрунтування діяльності фізичних терапевтів в армії США. В останні роки аналогія «тактичний спортсмен» все частіше застосовується для опису високоефективного персоналу в рядах військових, правоохоронних та військових професій.

Опис сучасних воїнів-спортсменів у рамках більш широкої концепції «спортивної медицини на полі бою» підкреслює ранній вплив на функціональність та надання послуг постраждалим військовослужбовцям з БЧМТ, з наміром швидко повернути їх на поле бою.

Цю модель було прийнято для оцінки функціоналу опорно-рухового апарату, хоча її користь для відновлення діяльності військових, які страждають від ЧМТ, ще не підтверджена.

У цілому, політика міністерства оборони США передбачає, що фізичні терапевти та ерготерапевти проводять науково-дослідної роботи з функціональної оцінки станів уражених військовослужбовців. Наголошується, що військові фізичні терапевти та ерготерапевти добре підходять для проведення цих оцінок, враховуючи їх існуючу доктринальну місію в медицині збройних сил.

Ерготерапевти, як правило, є ключовими постачальниками послуг в центрах медичного обслуговування, куди звертаються військові з БЧМТ, та мають високий ступінь обізнаності з проблем бойового стресу. Фізіотерапевтів призначають безпосередньо бригадним бойовим командам і вони мають клінічну підготовку для проведення неврологічної оцінки та реабілітації. Фізіотерапевти надають широкий спектр послуг своїм підрозділам, починаючи від зміцнення здоров'я та оптимізації роботи та закінчуючи прямим доступом до постраждалих від травм пацієнтів [86, с. 2230].

На рис. 5 відображено фактори, які обґрунтовують необхідність фізичної терапії в процесі нейрореабілітаційних заходів при роботі з постконтузійними станами.



Рис.5. Фактори, що обґрунтовують необхідність фізичної терапії при проведенні нейрореабілітації у пацієнтів із постконтузійними станами

О.А. Блінов, при дослідженні бойової психологічної травми, наголосив на двох цікавих тезах: пізній стан ПТСР є доволі частим наслідком бойової ЛЧМТ і позначається на когнітивних функціях, у відновленні яких окрім психологічної допомоги, важливою є роль інших спеціалістів міждисциплінарної команди, в тому числі і фізичних терапевтів [5, с. 6].

Отже, нами розглянуто клініко-фізіологічне обґрунтування застосування фізичної терапії у комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії

головного мозку). Варто зазначити, що кожна із сфер, що формують поняття «функціональна готовність комбатантів» потребує заходів саме фізичної терапії, оскільки кожна з них в тій чи іншій мірі задля досягнення своєї мети використовує поняття рух, активність та діяльність.

Мультидисциплінарний підхід до реабілітаційних програм при фізичній терапії комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку)

Сучасні підходи до застосування фізичної терапії щодо військовослужбовців після перенесеної ними контузії головного мозку базуються на принципах МКФ.

Але, в рамках сучасного розуміння проблематики, зазначемо фактори, що впливають на розробку сучасних методик реабілітаційного втручання.

Зокрема зосередимось на такому вагомому медико-реабілітаційному чиннику як «нейропластичність». С.А. Живолупов вважає цей чинник основним на всіх етапах, як лікування, так і реабілітаційної роботи із військовими, що страждають від травматичних вражень головного мозку [16, с.43]. Також варто відзначити психо-соціальні чинники, які безперечно мають бути враховані при проведенні фізичної терапії пацієнтів після контузії головного мозку. В.О. Лесков відзначає в своїй роботі вагомий вплив цих чинників, як мотиваційних для досягнення позитивних результатів, в тому числі, й у відновленні пізнавальних здібностей і фізичних станів [30, с.22].

МКФ є біопсихосоціальною моделлю, яка визнає, динаміку, як критерій стану здоров'я, оскільки зміна одного компонента може суттєво вплинути на інші. Втручання фізичної терапії може стосуватися кожного аспекту моделі, враховуючи особливості кожного пацієнта, фактори, які на нього впливають і специфічні умови соціуму [75, с.207]

Р. Баннікова та К. Калінкін, керуючись МКФ, обмежують розробку реабілітаційного комплексу наступними критеріями:

- функції тіла та структури;
- активність;
- участь.

Вищезгадані вчені наголосили при цьому про недостатність у веденні нейрореабілітаційної стратегії наявності кінезіотерапії, оскільки остання частково ефективна, адже на перший план у таких хворих виходить задача тренування життєвих навичок і навчання пацієнта. Р. Баннікова та К. Калінкін, звертають увагу на недостатність досліджень клінічної картини когнітивних порушень та їхнього впливу на рухові порушення, як наслідок - вибудову навчальної складової при реабілітації цих хворих.

Одже, згідно з А. Shumway-Cook, М. Н. Woollacott [83], варто акцентувати необхідність робити контрольні дослідження результатів нейрореабілітації, після 28 днів роботи у цієї групи хворих (саме через 28 днів можливо спостерігати певні зміни і результати) задля досягнення доказовості, необхідної для вивчення лінійної картини когнітивних розладів при ЧМТ.

Організаційно і технічно методика Р. Баннікової і її колег розділена на три наступні фази :

Перша фаза. Тривалість 28 днів.

1. Функції тіла та структури:

- тренування м'язів за рахунок ваги власного тіла;
- тренування за допомогою гумових стрічок Thera-band;
- використання обтяжувачів 0,5 та 1 кг;
- «подолання спротиву» робота в парі з фахівцем;
- кількість повторів 8- 12 раз;
- кількість тренувань 3-5 на тиждень;
- кардіотренажер з 30-35% навантажень від норми.

2. Активність:

- поступове збільшення кількості коливань;
- пристосування задля досягнення тренувальних цілей умов середовища (зміни кутів нахилу, швидкостей роботи тренажеру кольорів коробок, ваги м'ячів тощо);
- автономне виконання вправ на відпрацювання навичок повсякденного життя.

3. *Участь* (на прешому фазі не розглядалася).

Друга фаза. Тривалість 28 днів.

1. *Функції тіла та структури:*

- крокування на степ-платформі;
- тренування за допомогою гумових стрічок Thera-band;
- «подолання спротиву» робота в парі з фахівцем;
- рухи, крокування з обтяжувачами;
- кількість повторів 8-12 раз;
- кількість тренувань 4-5 на тиждень;
- кардіотренажер з 60% навантажень від норми.

2. *Активність:*

- поступове збільшення швидкості ходіння;
- поступове збільшення дистанції ходіння;
- автономне виконання вправ на відпрацювання навичок повсякденного життя.

3. *Участь:*

- топографічне орієнтування.

Третя фаза. Тривалість 28 днів.

1. *Функції тіла та структури:*

- тренування м'язів вагою власного тіла;
- тренування за допомогою гумових стрічок Thera-band;
- ходіння з обтяжувачами;
- «подолання спротиву» робота в парі з фахівцем;
- кидання м'яча (ускладнюючи обчисленням тощо);
- стрибки і зістрибування;
- кількість повторів 10- 115 раз;
- кількість тренувань 5-6 на тиждень;
- кардіотренажер з 80% навантажень від норми.

2. *Активність:*

- поступове збільшення швидкості ходіння + другорядне завдання;
- поступове збільшення дистанції ходіння, по завершенні другорядне завдання;
- закріплення функціональної незалежності у навичках повсякденного життя.

3. *Участь:*

- топографічне орієнтування, другорядне завдання між етапами.

Н. Росолянка, вказує на велику різноманітність рухових дефектів при ЧМТ і вважає, що при ЧМТ фізична терапія має певні особливості, урахування яких робить її більш ефективною [48, с. 421]:

1. Вчасний ранній початок застосування ФТ;
2. Прицільне використання засобів і прийомів ФТ для відновлення втрачених функцій;
3. Навчання та перенавчання рухам спрямованою дією на вищі коркові функції;
4. Підбір спеціальних вправ за патогенетичним принципом у поєднанні з загальнозміцнюючою дією фізичних вправ;
5. Суворі адекватність і динамічна мінливість, з врахуванням кондицій і можливостей

хворого;

6. Плавне нарощування зусиль і активне розширення рухового режиму [11, с.7].

Н. Росоланка вказує, на те, що при відновленні осіб із ЧМТ фізична реабілітація буде включати такі періоди:

1. Початковий (перша доба):

- ФТ не використовується.

2. Ранній (друга – п'ята доба):

- спеціальні дихальні вправи;
- лікування положенням (загальне і локальне);
- пасивні редресивні рухи;
- при сприятливій динаміці в кінці періоду пасивні і пасивно-активні вправи в положенні лежачи;
- вправи для дрібних і середніх м'язових груп верхніх і нижніх кінцівок;
- комплекс 5-10 вправ, 1 раз на день, 2-4 повтори, темп повільний.

3. Проміжний (п'ята-тридцята доба):

- динамічні дихальні вправи;
- лікування положенням;
- вправи для голови та шиї (положення лежачи, сидячи);
- вправи на рівновагу;
- вправи на координацію;
- вправи в русі;
- тренування пам'яті і точності;
- 3-4 рази на день, 30-50 хвилин.

4. Пізній (четвертий – п'ятий тиждень після травми):

- продовження тренування своїх опорно-рухових навичок;
- динамічні дихальні вправи;
- вправи на кільцях, гімнастичній стінці, рухливі ігри;
- працетерапія;
- спеціальні вправи для ліквідації порушень координації рухів;
- вестибулярна гімнастика.

5. Відновний.

- лікувально-відновлювальні заходи;
- спрямована компенсація втрачених рухових функцій;
- навчання необхідним побутовим і трудовим навичкам;
- використання шийно-тонічних і реципрокних рефлекторних зв'язків [48, с.424].

Варто звернути увагу на певні новаторські підходи до фізичних терапевтичних вручань, але які не є системними дослідженнями і мають доказовість яких повністю не є доведеною.

Так, В. Ф. Ісанова вказує на залежність рухових механізмів від стану нервової регуляції м'язового тону. Вона розглядає можливість відновлення будь-якого порушення моторного контролю, без пригнічення тонічних рефлексів, а через стимуляцію довільних рухів хворого [20, с.10].

С. Miltner та група співавторів розробили комплекс, що містив у собі 50 завдань [66]. Пацієнту індивідуально підбирали 15-20 з них. Це могло бути застосування предметів побутового вжитку (фляги, посуд для їжі, пружинні прищіпки, дитячі іграшки). Метод більше 15 років використовувався різними реабілітаційними установами, але, на нашу думку, його не достатньо систематизовано з точки зору його застосування, як частини комплексного реабілітаційного протоколу [65].

Варто розглянути метод Бобат терапії, що має в своїй основі – використання пластичності мозку та його здатності до реорганізації, а також методика кінезіотерапії індукованим обмеженням. Методика Бобат дозволяє використовувати збережені м'язеві

скорочення, моделюючи і стимулюючи рухові реакції від проксимальних суглобів до дистальних. Теоретичне обґрунтування даної методики базується на існуванні функціональних зв'язків на спинальному рівні між скороченням м'язів, що беруть участь у здійсненні рухів [82].

Л.В. Буцька із співавторами запропонували засіб лікування м'язового спазму за допомогою постізометричної релаксації, що складається з двох фаз, що чергуються 5-6 разів: спочатку виконують ізометричне скорочення м'язу на вдиху протягом 8-10 с за допомогою легкого опору, що чиниться у напрямку, протилежному скорочення м'язу, потім пасивне розтягнення м'язу на видиху протягом 10-20 с [3, с. 113].

Перенавчання кожного окремо взятого м'яза й вироблення ізолюваних рухів було покладено в основу системи методичних прийомів і фізичних вправ, відомої як метод сестри Е. Кенпу [78]. Процес моторного перенавчання складався з кількох методичних прийомів. На початку використовувались стимуляції, як то пасивне переміщення кінцівки в напрямку потрібного руху, що мав бути виконаним при нормальному стані відповідним м'язом. Рухи проводилися без свідомої участі пацієнта. Потім хворого повідомляли про особливості анатомічного кріплення м'язів, і він міг подумки стежити за пасивно виконуваним рухом. Тільки після виникнення мимовольних скорочень під час стимуляції м'язів, хворому дозволялося виконувати активні рухи в ураженій кінцівці.

Цікавою, на нашу думку, є методика доктора Д. Берселі, суть якої полягає в гіпотезі, щодо існування універсальної інстинктивної за своєю природою реакції на небезпеку. Вона спричиняє активацію м'язів, що врешті стає причиною залишкової напруженості в них. Виявлення і зняття напруженості м'язів може мати надзвичайно сприятливий ефект, оскільки хронічна напруженість м'язів призведе до фізичної дисфункції і відіб'ється на психологічному стані пацієнта [9].

Для відновлення здоров'я військовослужбовців треба вирішувати завдання з тренування всіх видів опорно-рухових навичок.

Важливим є виконання дихальних і деяких пасивних вправ. Зазначимо, що вправи варто виконувати в різних вихідних положеннях, у різному темпі, дихання 1/3 і вільне. Однак ці вправи лише доповнюють активні рухи. Заняття повинне містити в собі вправи на координацію, із предметами, на гімнастичній стойці, рухливі ігри, плавання, дозовану ходьбу, дозований велотренажер, психотерапію [78].

Метод пропріоцептивної нервово-м'язової фасилітації (PNF), що має в своїй основі концепцію Берштейна також є доволі цікавою сучасною реабілітаційною новацією [82]. Суть цього методу у набутті або відновленні втрачених навичок руху, поновленні когнітивних здібностей, поліпшенні функціональності рухових центрів. Методика пропріоцептивної фасилітації полягає в максимальному збудженні периферичних (екстеро- і пропріоцепторів) та центральних - ділянок кори головного мозку з метою досягнення игналізації й концентрації збудження в місці ушкодження.

М. Weightman, досліджуючи посткомоційний синдром (як залишкове явище після ЧМТ), підкреслює, що, оскільки фізіологічна дисфункція має вплив на регуляцію мозкового кровообігу, а медіатором процесу є автономна дисфункція – це є надзвичайно важливе теоретичне підґрунтя для лікувальної дії фізичної терапії, оскільки призводить до посилення симптомів під час фізичного навантаження.

Фізичне навантаження на рівні, нижчому від рівня початку загострення симптомів, теоретично покращує автономний баланс, необхідний для авторегулювання мозкового кровообігу, зменшуючи таким чином симптоми під час фізичних вправ в спокої. Протокол Університету Баффало зумовлює ретельний особистий моніторинг ЧСС атлетів звітів з градацією симптомів із метою утримання інтенсивності навантаження на рівні недостатньому для загострення симптомів. Інтервал тесту атлетів 2-3 тижні для визначення змін у їхньому рівні максимальної інтенсивності навантажень, який приводить до появи симптомів ПКС. Атлети продовжуючи займатись на рівні 80 % попередньо визначеного рівня максимальної інтенсивності, доводять безпеку аеробних фізичних навантажень на

рівні, меншому від порогового рівня появи симптомів.

Проводячи оцінку критерії тренованості, вчені наголошують на наступних параметрах:

- рівень участі військовослужбовців до і після поранення (особливо частоту і тривалість) в аеробних фізичних навантаженнях;
- згідно загальних рекомендацій у до рослих осіб віком від 18 до 65 років мусить бути 30 хвилин аеробної фізичної активності середньої інтенсивності щонайменше 5 разів на тиждень і вправ на м'язову силу 2 рази на тиждень;
- терапевти визначають здатність військовослужбовців до самомоніторингу інтенсивності завдяки ЧСС, ступеню відчуття зусилля, метаболічним еквівалентам;
- скрінінг факторів ризику до початку терапії. Фактори можуть бути модифікованими та немодифікованими. До немодифікованих відносять: стать (чоловіки зазвичай мають вищий ризик), вік (понад 65 років), спадковість. До модифікованих, в сенсі їх здатності до зміни відносять:

- * високий рівень холестерину та тригліцеридів крові;
- * високий АТ;
- * діабет і предіабет;
- * надмірна вага й ожиріння;
- * куріння;
- * відсутність фізичної активності;
- * нездорова дієта;
- * стрес.

Стандарти тестування тренованості розробляються міністерством оборони США. Для цього створено Ресурсний центр людських можливостей у рамках Програми охорони здоров'я і готовності Збройних Сил [29, с. 515].

Поступово, коли військовослужбовець одужує після БЧМТ і відновлює тренування, терапевт мусить мотивувати його до занять, спрямованих на рухливість, гнучкість, стабільність, швидкість, силу, рівновагу, координацію і поставу.

Ці чинники пропагують як невід'ємні для профілактики ушкоджень і оптимізації фізичних можливостей у Комплексній програмі тренованості солдата. Визначається потреба в специфічності тренування залежно від індивідуальної військової спеціальності і завдань певної місії [29, с. 515].

Висновки

Аналіз медичної та спеціальної літератури, літератури з фізичної реабілітації та фізичної терапії з проблематики щодо фізичної терапії осіб-комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку) дозволяє зробити наступні висновки.

Поза як термін «контузія головного мозку» є доволі поширеним в медичній літературі та є предметом прискіпливого вивчення спеціалістами медичних спеціальностей, фізичними терапевтами і ерготерапевтами, має доволі чіткі ознаки, які відрізняють його смислове значення від значення просто терміну «закрита черепно мозкова травма», все ж як окремий діагноз такого поняття не існує.

Тому має місце певна плутанина в тематиках робіт, аналізі проблематики, проведенні певних досліджень. Причому дана тенденція цілком притаманна як вітчизняній медичній науці, так і західній, де також можливо спостерігати плутанину між термінами MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY (mTBI), contusion та на додачу струс мозку (останній термін пов'язаний певно з нюансами перекладу). Але при всьому термінологічному різноманітті, є певні чіткі ознаки, як на рівні первинних симптомів, так на рівні довготривалих наслідків, що дозволяють виокремити поняття «контузія головного мозку» в окрему проблему, з її колосальною не тільки для сучасної України, актуальністю, але й актуальністю для всього цивілізованого світу, оскільки мова йде про серйозні наслідки бойових дій для проблеми здоров'я особи, як складної триєдиної категорії: фізичного, психічного і соціального.

Має місце певна плутанина в тематиках робіт, аналізі проблематики, проведенні певних досліджень. Причому дана тенденція цілком притаманна як вітчизняній медичній науці, так і західній. Специфічність лікування контузій головного мозку полягає в тому, що така спеціальна медична практика, як медикаментозне лікування, має доволі обмежене часом раннього етапу локалізації первинних симптомів, значення. Тоді, як за визнанням лікарів і фізичних терапевтів, успішне подолання подальших наслідків прерогатива діяльності мультидисциплінарної команди спеціалістів, до складу якої можуть входити лікарі певних фахів (невролог, нейрохірург, терапевт, лікар ФРМ), фізичні терапевти, ерготерапевти, психотерапевти, родини пацієнтів. Причому роль фізичної терапії на пізніх етапах є основною, формуючою для усіх інших видів терапії.

Важливою проблемою, виявленою нами при дослідженні літературних джерел, виявилась проблема доказовості методів і засобів фізичної терапії. Фактично всі автори зазначають, що не існує єдиного протоколу фізіотерапевтичного втручання. Можна констатувати спроби вчених на Заході спиратися на певні нормативні документи медичних департаментів оборонних відомств, але якщо вести мову про системність, то її поки не існує. Натомість як шлях до розуміння і універсальний інструментарій провідні спеціалісти використовують Міжнародну класифікацію функціонування (МКФ), класифікатор, який використовують в усіх розвинених країнах лікарі, педагоги, спеціалісти з реабілітації та психологи. Його використання в Україні є підґрунтям для розвитку системи реабілітації, раннього втручання та інклюзії, для планування заходів соціального захисту, систем компенсації та для розробки і реалізації їх політики. Функціонування та обмеження життєдіяльності через МКФ розглядаються як взаємодія між навколишнім середовищем та станом здоров'я людини, і тому класифікатор створює більш інтегроване розуміння стану здоров'я, надає можливість краще планувати лікування, реабілітацію та створення послуг для людей із хронічними захворюваннями або інвалідністю в цілому і комбатантів конкретно.

Вітчизняні вчені звернулися до дослідження цього виду патології у зв'язку з їхнім різким підвищенням на фоні російської агресії в Україні, поза як західні вчені досліджують дану специфіку достатньо давно. Специфічність даної проблеми в контексті фізичної терапії полягає в тому, що її методи мають розроблятися, у вигляді стратегій відповідно до її цілей:

а) повне відновлення функціонального стану військовим, надбання комбатантом нових компетенцій, повернення військовослужбовця до активної служби;

б) повне відновлення комбатанта як здорового індивіда, а також повернення його як військовослужбовця резерву першої черги, здатного за потреби повернутися до активної служби;

в) часткове відновлення комбатанта (в разі спричинених пораненням складних порушень функцій організму), як повноцінного члена суспільства, що зможе досягнути повноцінної інтеграції, завдяки новим компетенціям в результаті фізичної реабілітації.

Ці стратегії, специфічність мотивацій комбатантів, специфічність бойового досвіду зумовлюють підходи до фізичної терапії осіб-комбатантів після перенесеної бойової закритої черепно-мозкової травми (контузії головного мозку), таких, що будуть доцільними втручаннями згідно з МКФ. науково доказові, таких, що використовують інструментарій бойові мистецтва, східних та західних оздоровчі системи, їх філософського та психосоматичного потенціалу, інших видів тілесних практик.

Література:

1. Афонін В., Кізло Л., Федак С. Психічний стан та результативність фізичної діяльності військовослужбовців. *Молода спортивна наука України : зб. наук. пр. з галузі фіз. виховання, спорту і здоров'я людини*. Львів, 2013. Вип. 17. т. 2. С. 10–14.
2. Баннікова Р., Калінкін К., Магнушевський Ю. Проблемні питання фізичної реабілітації осіб з наслідками травматичного ураження мозку. *Теорія і методика викладання фізичної культури і*

спорту. 2016. №1. С. 23-26

3. Психофізичні методи діагностики, профілактики та корекції психосоматичних розладів у осіб, що працюють в екстремальних ситуаціях: монографія /Л.В.Буцька, М.В.Чухраєв. Київ: ДП «Вид.дім «Персонал», 2017. – 268 с.
4. Оптимізація когнітивної нейрореабілітації пацієнтів із бойовими травматичними ураженнями головного мозку / В. В. Білошицький, А. П. Гук, Т. С. Бондар, І. В. Степаненко, А.С. Солонович. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 5. С. 70-75.
5. Блінов О. А. Психологія бойової психічної травми. Монографія. К. : Вид-во НГ, 2016. 183 с.
6. Спосіб корекції психосоматичного стану хворого з вегето-судинною дистонією. Номер патенту: 122206 Опубліковано: 26.12.2017. Чухраєв М.В., Чухраєва О.М., Бурлака О.В., Буцька Л.В.
7. Булан А.А. Психоемоційні стани комбатантів в умовах бойових дій. *Актуальні проблеми соціології, психології та педагогіки*. Збірник наукових праць КНУ ім. Т.Г. Шевченка, 2015. №4(29). С.10-12
8. Гавловський О.Д., Голованова І.А., Харченко Н.В. Аналіз реабілітації учасників операції об'єднаних сил. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019. № 2 (80). С. 44-49.
9. Герольд А. Нейронное дрожание при проведении TRE упражнений для снятия напряжения, стресса и травмы по методике доктора Дэвида Берсели при избавлении от посттравматического стрессового расстройства ПТСР. *Психологічне консультування і психотерапія*. Т.2. № 1–2. К.: 2015. С. 85–95.
10. Патент України на корисну модель №150832. Пристрій для корекції психосоматичного і психофункціонального стану людини. Чухраєв М.В., Буцька Л.В., Оверчук В.А., Малина О.Г., Черняк А.В., Самсонов В.О., Чухраєва О.М., Уніченко А.В. Опубл. 27.04.2022, бюл. №17/2022
11. 11. Lidiia Butska. Clinic, approaches to classification and terminology of low back pain, modern approaches to physical therapy of men 40-60 years old with dorsalgia at the outpatient stage. Theory and methodology of innovative health care development in the national, European and global contexts. Monografia Edited by Lidiia Butska. The University of Technology in Katowice Press, 2023. Katowice: Wydawnictwo Wyższej Szkoły Technicznej w Katowicach. 520 p. ISBN 978-83-965554-9-6. DOI: 10.54264/M021. Format: e-book [pdf.] P. 111-138.
12. Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах. Методичні рекомендації /П.В. Волошин, Н.О. Марута, Л.Ф. Шестопалова та ін. Київ, 2014. 66 с.
13. Butska Lidiia et al. Modern concepts of mechanisms of occurrence and development of pain syndromes of non-visceral origin in persons working in conditions of high psychophysical loads. Literature review.12. p.535-549. Digital transformation of society: theoretical and applied approaches. Katowice Monograph 46 Publishing House of University of Technology, Katowice, 2021.
14. Chukhraiev N., Butskaya L. at all. Application of ultrasonic waves, magnetic fields and optical flow in rehabilitation. Shupyk NMAPE, Pontifical Catholic University of Peru. Radomsko High School SCM «Medical Innovative Technologies». 2017. 324 p.
15. Психофізичні методи діагностики, профілактики та корекції психосоматичних розладів у осіб, що працюють в екстремальних ситуаціях: монографія /Л.В.Буцька, М.В.Чухраєв. Київ: ДП «Вид.дім «Персонал», 2017. 268 с.
16. Аналіз окремих показників завершених суїцидів серед військовослужбовців / О. Древіцька, О. Сиропятов, І. Калантай, Л. Буцька інші. SCIENTIA, 2021. С.37-41 <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/scientia/article/view/1711717>.
17. Психофізіологічна реабілітація при больових синдромах / ЛВ. Буцька, ОО. Древіцька, МВ. Чухраєв. Київ: ДП «Видавн дім «Персонал», 2017. 208 с. Бібліографію: 184-192.
18. Chukhraev N.V., Zukow W., Unichenko A.V., Butskaya L.V., Gres O.O. Multidisciplinary approach in the treatment of spin diseases. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(1):294-307. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2553467>
19. Спосіб корекції тривожно-депресивних розладів у осіб, які постраждали внаслідок бойових дій та надзвичайних ситуацій. Номер патенту: 102217 Опубліковано: 26.10.2015. Автори: Бурлака Олена Василівна, Железко Олена Володимирівна, Уніченко Антоніна Василівна, Буцька Лідія Володимирівна
20. МПК (2018.01) A61N 2/00 A61N 5/00 F61M 21/00 a61m 16/00. Прилад для корекції корекції психосоматичного і психофункціонального стану людини. Чухраєв М.В., Буцька Л.В. 2021 р.

21. Медико-соціальні аспекти експертизи учасників бойових дій в Полтавській області / С.С. Касинець та ін. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*, 2017. Випуск 4 (60). ч.7. С.160 - 163.
22. Кас Ю.В., Коршняк В.О., Поліщук В.Т. Особливості закритої черепно-мозкової травми, зумовленої вибуховою хвилею, в учасників бойових дій на сході України. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 2. С. 41-44.
23. Кіх А.Ю., Волянський О. М., Льовкін І. М., Охонько О. В. Застосування досвіду країн НАТО для реабілітації військовослужбовців з черепно- мозковою травмою. *Проблеми військової охорони здоров'я*, 2017. Вип. 47. С. 285-294.
24. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. акад. Коновалова. М.: Антидор, 2001. Т. 2. 675 с.
25. Кулик О.В. Кінезіологічні показники діагностики та критерії відновлення фізичної повноцінності в динаміці відновлення свідомості після тяжкої черепно-мозкової травми у пацієнтів з неусвідомленою руховою активністю. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2018. №4. С.94-108.
26. Коршняк В.О. Вплив вибухової хвилі на формування неврологічної симптоматики у хворих з бойовою черепно-мозковою травмою. *Міжнародний неврологічний журнал*, 2016. № 5(83). С. 83-87.
27. Коршняк В.О., Насібулін Б.А., Бовт Ю.В. Клініко-неврологічні особливості гострого періоду легкої черепно-мозкової травми внаслідок дії вибухової хвилі. *Український медичний часопис*, 2016. № 3(113). С. 122-123
28. Крук Б., Рокошевська В., Білянський О. Фізична реабілітація осіб з черепно-мозковою травмою. *Спортивна наука України*, 2015. №1(65). С.60-69.
29. Легка черепно-мозкова травма. Реабілітаційний інструментарій / пер. з англ. Роман Шиян. К.: Наш формат, 2020. 704с.
30. Лесков В.О. Соціально-психологічна реабілітація військовослужбовців із районів військових конфліктів : автореф. дис. канд. психол. наук. Хмельницький, 2008. 22с.
31. Спосіб корекції психосоматичного стану особи, яка постраждала внаслідок бойових дій або надзвичайних ситуацій. Номер патенту: 123032. Опубліковано: 12.02.2018. Автори: Буцька Лідія Володимирівна, Чухраєв Микола Вікторович, інші
32. Марченко О.К. Основи фізичної реабілітації. К.: Олімпійська література, 2012. 588 с.
33. Марченко О.К. Фізична реабілітація хворих із травмами і захворюваннями нервової системи. навч. посібн. К.: Олімпійська література, 2006. 196 с.
34. Матвейко О. Засоби відновлення військовослужбовців після контузії головного мозку. *Молода спортивна наука України*, 2019. Т. 2. С. 46-47.
35. Засоби фізичного виховання – напрям відновлення боєготовності військовослужбовців після контузії головного мозку / О.Матвейко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 2019. Том 4. № 3 (19). С.13-19.
36. Матяш М.М., Марченко О.М. Сучасні підходи до лікування травматичної хвороби головного мозку (травматичної енцефалопатії). *Міжнародний неврологічний журнал*, 2015. № 6(76). С. 137-143.
37. Медична та фізична терапія при бойових ушкодженнях на етапах відновного лікування / Б.А. Пустовойт та ін.. Харків : Планета-Прінт, 2019. 303с.
38. Травма взрывной волной, комбинированная со стрессом боевых действий / Мороз С.М. та ін. *Архів психіатрії*. 2015. №2(81). С. 47-50
39. Мурза В.П. Фізична реабілітація. Навчальний посібник. К.: «Олан», 2004. 559 с.
40. Мухін В.М. Фізична реабілітація. К.: Олімпійська література, 2009. 488 с.
41. Нейрохірургія: підручник /під ред. проф. В.І. Цимбалюка. К.: Медицина, 2008. 160с.
42. Окамото Г. Основи фізичної реабілітації. Л.: Галицька видавнича спілка, 2002. 232 с.
43. Оценка нарушений когнитивных функций в разные периоды после черепно-мозговой травмы / З.А. Меликян и ост. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. №7. С.88–94.
44. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи / Е.Г. Педаченко та ін. К.: ВПОЛ, 2009. 215 с.
45. Поліщук М.Є., Данчин А. О., Гончарук О. М. Стратегія лікування потерпілих при бойовій черепно-мозковій травмі. *Український нейрохірургічний журнал*. 2016. № 1. С. 31-39.
46. Протоколи надання медичної допомоги хворим із черепно— мозковою травмою /

- Є.Г. Педаченко та ін. К., 2006. 33 с.
47. Пустовойт Б.А., Полковник-Маркова В.С. Основи практичної діяльності у фізичній терапії та ерготерапії: навчальний посібник. Харків: ТОВ «Планета-Прінт», 2019. 188 с.
 48. Росолянка Н. Сучасний стан застосування засобів та методів фізичної реабілітації осіб з черепно-мозковою травмою. *Спортивна наука України*, 2016. №5. С. 46-49.
 49. Чухраєв М. В., Медков І. В., Буцька Л. В., Глоба О. П., Забулонов Ю.Л. Комплементарні методи діагностики і лікування болю і больових синдромів // International scientific innovations in human life. Proceedings of the 14th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. Manchester, United Kingdom. 2022. Pp. 60-67. <https://1ll.ink/KE99C>.
 50. Семчишин М.Г., Шевага В.М., Задорожна Б.В. Особливості клініки та перебігу закритої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості у вояків антитерористичної операції у віддаленому періоді. *Бук. мед. вісник*. 2016. Т. 20, № 3(79). С. 142-145.
 51. Семчишин М.Г. Клініка, діагностика та лікування хворих з віддаленими наслідками бойової черепно-мозкової травми і післятравматичним стресовим розладом. *Клінічна та експериментальна патологія*. Том XVI, 2017. №1 (59). С. 140-143
 52. Комплексне отоневрологічне оцінювання вестибулярної симптоматики при бойовій черепно-мозковій травмі легкого ступеня тяжкості внаслідок вибухової дії / Скобська О.Є. та ін. *Патологія*. Том 16, 2019. No 1(45). Січень – квітень, С. 10-15.
 53. Butska L., Drevitska O., Lenha E. Application of the multilevel multidisciplinary approach at rehabilitation of the persons working in the conditions of high psychophysical loadings and suffering from pain syndromes, P.722-733, Role of science and education for sustainable development. Series of monographs faculty of architecture, civil engineering and applied arts, university of technology, Katowice, Monograph · 44. Copyright by university of technology, Katowice, publishing house of University of technology, Katowice, 2021, ISBN 978 – 83 – 960717 – 0 – 5
 54. Клинико-неврологический, электрофизиологический и нейропсихический аспект острого периода легкой закрытой черепно-мозговой травмы у комбатантов / В.И. Сухоруков та ін. *Зб. тез наук.-практ. конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології»*. Харків, 2015. С. 283-286.
 55. Теорія і методика фізичного виховання : підруч. для студ. ВНЗ фіз. виховання і спорту : у 2 т. /пер. з рос. Л. К. Кожевникова ред. Т. Ю. Круцевич. Київ : Олімпійська література, 2008. Т. 2. 367 с.
 56. Структура бойової травми залежно від характеру уражувальних факторів під час деяких сучасних локальних війн, військових конфліктів (огляд літератури) / В.І. Трихліб та ін. *Семейная медицина*. 2015. №4 (60). С. 63-70
 57. Фломин Ю.В. Нарушения ходьбы после инсульта и при других неврологических заболеваниях: современный междисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2013. № 5. С. 121-132.
 58. Черненко І.І. Особливості проявів клінічної картини наслідків перенесеної бойової черепно-мозкової травми. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 4 (65). С. 142–145.
 59. Черненко І.І., Чухно І.А. Епідеміологічні та клінічні аспекти наслідків черепно-мозкової травми. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 4 (75) С. 5-11.
 60. Chukhraiev N.V., Vladimirov A.A., L.Vilcahuaman, W. Zukow, Samosyuk N.I., Chukhraieva E., Butskaya L.V. Combined application of ultrasonic waves, magnetic fields and optical flow in the rehabilitation of patients and disabled people./ Kiev Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Pontifical Catholic University of Peru Radomsko High School SCM «Medical Innovative Technologies. 2016. –304 p.
 61. Шевага В. Н. Ранние и отдаленные последствия черепномозговой травмы: медико-социальные аспекты и возможности нейропротекции. *Здоровье Украины*, 2009. № 5. С. 45.
 62. Когнітивні розлади у віддаленому періоді черепно-мозкової травми як причина обмеження життєдіяльності потерпілих / В.М. Школьник та ін. *Укр. нейрохірург. журн*. 2015. №2. С.5-10.
 63. Шурпак І. В. Легка черепно-мозкова травма та її наслідки. *Семейная медицина*. 2013. № 1. С. 67-73.
 64. Яворська В.А., Черненко І.І., Федченко Ю.Г. Оцінка якості життя у пацієнтів звіддаленими наслідками бойової травми. *Міжнародний медичний журнал*, 2012. № 2. с.29
 65. PNF in Practice / B. Dominiek et al. Berlin: Springer, 2007. P. 310.

66. Dromerick A. W., Lum P. S., Hidler J. Activity-based therapies. *NeuroRehabilitation*, 2006. Oct., 3(4). P. 428–438
67. Neuroimaging of Traumatic Brain Injury / Douglas David B. et al. *Med. Sci.* 2019. № 7, 2. C.1-19.
68. Blast exposure in rats with body shielding is characterized primarily by diffuse axonal injury / Garman R.H. et al. *J. Neurotrauma*. 2011. V. 28. P. 947-959.
69. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma / Goldstein L.E. et al. *Sci. Trans. Med.* 2012. V. 4. P. 134-160.
70. Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury of the WHO Collaborating Centre. Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury / Holm L et al. *J Rehabil Med.* 2005. №37(3). C.137–141.
71. Jones Chelsea, Pikeb Ashley and Brémault-Phillipsb Suzette. Brain Bootcamp: Pre–post comparison findings of an integrated behavioural health intervention for military members with re–duced executive cognitive functioning. *Journal of Military, Veteran and Family Health*. 2019. № 5(1). C. 131-140.
72. Katz D.I., Alexander M.P. Traumatic brain injury. Predicting course of recovery and outcome for patients admitted to rehabilitation. *Arch. Neurol*, 1994. № 51. C. 661-670.
73. Maas A.I.R., Menon D.K. Traumatic brain injury: rethinking ideas and approaches. *Lancet. Neurol.* 2012. Vol. 11, № 1. C. 12-13.
74. The Mayo Classification System for Traumatic Brain Injury Severity / Males J.F. et al. *J. Neurotrauma*. 2007. Vol. 24. P. 1417-1424.
75. McDougall J., Wright V., Rosenbaum P. The ICF model of functioning and disability: Incorporating quality of life and human development. *Journal Developmental Neurorehabilitation*. 2010. Vol. 13. P. 204-211.
76. Severe and penetrating traumatic brain injury in the context of war / K. Meyer et al. *J Trauma Nurs*, 2008. Vol.15(4). P.185-189
77. Ontario Neurotrauma Foundation. Guidelines for mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Ontario Neurotrauma Foundation 90 Eglinton East Toronto, ON, Canada M4P 2Y3*, 2020. № 5, 250c.
78. Pohe J. F., Kenny E. The Kenny Concept of infantile paralysis. Saint-Paul (Minn): Ed. Bruce Publ. Comp., 1949.150 p.
79. Prigatano G.P. Rehabilitation intervention after traumatic brain injury. *BNIQ*, 1998. №4. C.30-37.
80. Blast-related traumatic brain injury / Rosenfeld J.V. et al. *Article in the lancet neurology*, 2013. V. 12. P. 882-893.
81. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies / Saatman K.E. et al. *J. Neurotrauma*. 2008. Vol. 25, № 7. P. 719-738.
82. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Elliott House, 8-10 Hillside Crescent Edinburgh EH7 5E* <https://www.sign.ac.uk/media/1056/sign118.pdf> (дата звернення 12.10.2021)
83. Shumway-Cook Anne, Woollacott Marjorie. Motor Control. Motor Control: Translating Research into Clinical Practic. 5th International edition.: Pincott Williams and Wilkins, 2016. 640 p.
84. 84., Returning Service Members to Duty Following Mild Traumatic Brain Injury: Exploring the Use of Dual-Task and Multitask Assessment Methods / Scherer Matthew R. et al. *Physical Therapy*. 2013. V. 93 № 9. C. 1254-1267
85. Physical Therapy Recommendations for Service Members With Mild Traumatic Brain Injury / Weightman Margaret M. et al. *Journal of head trauma rehabilitation*, 2010. № 25(3). C. 206-218.
86. Defense and Veterans Brain Injury Center Study Group. Rehabilitation of traumatic brain injury in active duty military personnel and veterans: Defense and Veterans Brain Injury Center randomized controlled trial of two rehabilitation approaches / Vanderploeg Rodney D. et al. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008. № 89(12). C.2227-2238.

3. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMBINED PATHOLOGY – THE KEY PATHOGENIETIC ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN DISEASE PROGRESSION

Svitlana Bychkova

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Introduction

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is now one of the top three causes of death worldwide and 90% of these deaths occur in low- and middle-income countries [1, 2]. More than 3 million people died of COPD in 2012 accounting for 6% of all deaths globally. COPD represents an important public health challenge that is both preventable and treatable. COPD is a major cause of chronic morbidity and mortality throughout the world; many people suffer from this disease for years and die prematurely from it or its complications. Globally, the COPD burden is projected to increase in incoming decades because of continued exposure to COPD risk factors and aging of the population [3].

COPD is a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, sputum production and/or exacerbations) due to abnormalities of the airways (bronchitis, bronchiolitis) and/or alveoli (emphysema) that cause persistent, often progressive, airflow obstruction [1].

The most relevant (albeit rare) genetic risk factor for COPD identified to date are mutations in the SERPINA1 gene that lead to α -1 antitrypsin deficiency. A number of other genetic variants have also been associated with reduced lung function and risk of COPD, but their individual effect size is small.

The main causes and risk factors are: tobacco smoking and the inhalation of toxic particles and gases from household and outdoor air pollution, but other environmental and host factors such as abnormal lung development and accelerated lung aging can also contribute [4].

Diagnostic criteria are very variable, but in the appropriate clinical context the presence of non-fully reversible airflow limitation (i.e., Forced expiratory volume / Forced vital lung capacity (FEV1/FVC) < 0.7 post-bronchodilation) measured by spirometry confirms the diagnosis of COPD [1].

An important innovation is allocation of Pre-COPD. It's very good because some individuals can have respiratory symptoms and/or structural lung lesions such as emphysema and/or physiological abnormalities (including low-normal FEV1, gas trapping, hyperinflation, reduced lung diffusing capacity and/or rapid FEV1 decline without airflow obstruction (FEV1/FVC ≥ 0.7 post-bronchodilation). So, these subjects are labelled now Pre-COPD.

The term 'PRISm' (Preserved Ratio Impaired Spirometry) has been proposed to identify those with normal ratio but abnormal spirometry.

Subjects with Pre-COPD or PRISm are at risk of developing airflow obstruction over time, but not all of them do [1].

The main clinical features are rather various. Patients with COPD typically complain of dyspnea, activity limitation and/or cough with or without sputum production and may experience acute respiratory events characterized by increased respiratory symptoms called exacerbations that require specific preventive and therapeutic measures. Chronic dyspnea is the most characteristic symptom of COPD. Cough with sputum production is present in up to 30% of patients. These symptoms may vary from day-to-day [5] and may precede the development of airflow obstruction by many years. Chronic cough is often the first symptom of COPD and is frequently discounted by the patient as an expected consequence of smoking and/or environmental exposures. Initially, the cough may be intermittent, but subsequently it may be present every day, often throughout the day.

Chronic cough in COPD may be productive or unproductive [5, 6, 7]. In some cases, significant airflow obstruction may develop without the presence of a cough.

COPD patients commonly raise small quantities of tenacious sputum with coughing. Regular production of sputum for three or more months in two consecutive years (in the absence of any other conditions that may explain it) is the classical definition of chronic bronchitis, but this is somewhat arbitrary definition that does not reflect the entire range of sputum production that occurs in COPD. Sputum production is often difficult to evaluate because patients may swallow sputum rather than expectorate it, a habit that is subject to significant cultural and sex variation. Furthermore, sputum production can be intermittent with periods of flare-up interspersed with periods of remission. Patients producing large volumes of sputum may have underlying bronchiectasis. The presence of purulent sputum reflects an increase in inflammatory mediators, and its development may identify the onset of a bacterial exacerbation, though the association is relatively weak [1, 2].

Inspiratory and/or expiratory wheezes and chest tightness are symptoms that may vary between days, and over the course of a single day. Alternatively, widespread inspiratory or expiratory wheezes can be present on auscultation. Chest tightness often follows exertion, is poorly localized, is muscular in character, and may arise from isometric contraction of the intercostal muscles. An absence of wheezing or chest tightness does not exclude a diagnosis of COPD, nor does the presence of these symptoms confirm a diagnosis of asthma.

Fatigue is the subjective feeling of tiredness or exhaustion and is one of the most common and distressing symptoms experienced by people with COPD [8]. People with COPD describe their fatigue as a feeling of “general tiredness” or as a feeling of being “drained of energy” [9]. Fatigue impacts a patient’s ability to perform activities of daily living and their quality of life.

Weight loss, muscle mass loss, and anorexia are common problems in patients with severe and very severe COPD [1]. They have prognostic importance and can also be a sign of other diseases, such as tuberculosis or lung cancer, and therefore should always be investigated. Ankle swelling may indicate the presence of cor pulmonale. Symptoms of depression and/or anxiety merit specific enquiry when obtaining the medical history because they are common in COPD, [10] are associated with poorer health status, increased risk of exacerbations, and emergency hospital admission, and are treatable [2].

GOLD 2023 contains fundamentally new approaches to classification. It proposes a further evolution of the ABCD combined assessment tool that recognizes the clinical relevance of exacerbations, independently of the level of symptoms of the patient. The A and B groups are unchanged, but the C and D groups are now merged into a single group termed “E” to highlight the clinical relevance of exacerbations [1].

Patients with COPD frequently harbor other comorbid diseases that influence their clinical condition and prognosis and require specific treatment as well. These comorbid conditions can mimic and/or aggravate an acute exacerbation.

A diagnosis of COPD should be considered in any patient who has dyspnea, chronic cough or sputum production, a history of recurrent lower respiratory tract infections and/or a history of exposure to risk factors for the disease, but forced spirometry showing the presence of a postbronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$ is mandatory to establish the diagnosis of COPD.

The goals of the initial COPD assessment are to determine the severity of airflow obstruction, the impact of disease on the patient’s health status, and the risk of future events (such as exacerbations, hospital admissions, or death), to guide therapy.

Additional clinical assessment, including the measurement of lung volumes, diffusion capacity, exercise testing and/or lung imaging may be considered in COPD patients with persistent symptoms after initial treatment.

Concomitant chronic diseases (multimorbidity) occur frequently in COPD patients, including cardiovascular disease, skeletal muscle dysfunction, metabolic syndrome, osteoporosis, depression, anxiety, and lung cancer. These comorbidities should be actively sought, and treated appropriately

when present, because they influence health status, hospitalizations and mortality independently of the severity of airflow obstruction due to COPD.

Pharmacological therapy for COPD is used to reduce symptoms, reduce the frequency and severity of exacerbations, and improve exercise tolerance and health status. Individual clinical trials have not been sufficiently conclusive to show that pharmacotherapy can reduce the rate of FEV1 decline [11, 12, 13].

Bronchodilators are medications that increase FEV1 and/or change other spirometric variables. They act by altering airway smooth muscle tone and the improvements in expiratory flow reflect widening of the airways rather than changes in lung elastic recoil. Bronchodilators tend to reduce dynamic hyperinflation at rest and during exercise, [12] and improve exercise performance. The extent of these changes, especially in patients with severe and very severe COPD, is not easy to predict from the improvement in FEV1 measured at rest [14].

The main role in the COPD therapy belongs to the antimuscarinic drugs. Antimuscarinic drugs block the bronchoconstrictor effects of acetylcholine on M3 muscarinic receptors expressed in airway smooth muscle [15, 16].

Short-acting antimuscarinics (SAMAs), namely ipratropium and oxitropium, also block the inhibitory neuronal receptor M2, which potentially can cause vagally induced bronchoconstriction [12].

Long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), such as tiotropium, aclidinium, glycopyrronium bromide (also known as glycopyrrolate) and umeclidinium have prolonged binding to M3 muscarinic receptors, with faster dissociation from M2 muscarinic receptors, thus prolonging the duration of bronchodilator effect. A systematic review of randomized controlled trials concluded that ipratropium, a short acting muscarinic antagonist, alone provided small benefits over short-acting beta2-agonist in terms of lung function, health status and requirement for oral steroids [12].

Among LAMAs, some are administered once a day (tiotropium and umeclidinium), others twice a day (aclidinium), and some are approved for once daily dosing in some countries and twice daily dosing in others (glycopyrrolate). LAMA treatments improve symptoms, including cough and sputum and health status. They also improve the effectiveness of pulmonary rehabilitation and reduce exacerbations and related hospitalizations. Clinical trials have shown a greater effect on exacerbation rates for LAMA treatment (tiotropium) versus LABA treatment) Adverse effects Inhaled anticholinergic drugs are poorly absorbed [1, 12].

Combining bronchodilators with different mechanisms and durations of action may increase the degree of bronchodilation with a lower risk of side-effects compared to increasing the dose of a single bronchodilator. Combinations of SABAs and SAMAs are superior compared to either medication alone in improving FEV1 and symptoms. Treatment with formoterol and tiotropium in separate inhalers has a bigger impact on FEV1 than either component alone. There are numerous combinations of a LABA and LAMA in a single inhaler available. These combinations improve lung function compared to placebo; this improvement is consistently greater than long acting bronchodilator monotherapy effects although the magnitude of improvement is less than the fully additive effect predicted by the individual component responses. In studies where patient reported outcomes (PROs) are the primary endpoint or in pooled analyses, combination bronchodilators have a greater impact on PROs compared to monotherapies [1, 2].

In one clinical trial, combination LABA+LAMA treatment had the greatest improvement in quality of life compared to placebo or its individual bronchodilator components in patients with a greater baseline symptom burden. A clinical trial showed that LABA+LAMA improved lung function and symptoms versus longacting bronchodilator monotherapy in symptomatic patients with low exacerbation risk and not receiving inhaled corticosteroids [16, 17] The LABA+LAMA combination demonstrated favorable improvements compared with the monotherapies for the majority of outcomes irrespective of baseline HRQoL. These clinical trials deal with group mean data, but symptom responses to LABA+LAMA combinations are best evaluated on an individual patient basis. A lower dose, twice daily regimen for a LABA+LAMA has also been shown to

improve symptoms and health status in COPD patients. These findings have been shown in people across different ethnic groups (Asian as well as European). Most studies with LABA+LAMA combinations have been performed in patients with a low rate of exacerbations. One study in patients with a history of exacerbations indicated that a combination of long-acting bronchodilators is more effective than long-acting bronchodilator monotherapy for preventing exacerbations. Another large study found that combining a LABA with a LAMA did not reduce exacerbation rate as much as expected compared with a LAMA alone [18]. Another study in patients with a history of exacerbations showed that a combination LABA+LAMA decreased exacerbations to a greater extent than an LABA+ICS combination [19]. However, another study in a population with high exacerbation risk (≥ 2 exacerbations and/or 1 hospitalization in the previous year) reported that LABA+ICS decreased exacerbations to a greater extent than an LABA+LAMA combination at higher blood eosinophil concentrations [20]. A large observational pharmaco-epidemiological study found similar effectiveness of LABA+LAMA and LABA+ICS but a significantly higher risk of pneumonia in those treated with LABA+ICS [21].

Controversy remains about the exact effects of xanthine derivatives. They may act as non-selective phosphodiesterase inhibitors, but have also been reported to have a range of non-bronchodilator actions, the significance of which is disputed [1, 2]. Data on duration of action for conventional, or even slow-release, xanthine preparations are lacking in COPD.

In vitro evidence suggests that COPD-associated inflammation has limited responsiveness to corticosteroids. Moreover, some drugs including beta2-agonists, theophylline or macrolides may partially facilitate corticosteroid sensitivity in COPD [1, 2].

Most studies have found that regular treatment with ICS alone does not modify the long-term decline of FEV1 nor mortality in people with COPD [18]. Studies and meta-analyses assessing the effect of regular treatment with ICS alone on mortality in people with COPD have not provided conclusive evidence of benefit [18, 19]. In the TORCH trial, a trend toward higher mortality was observed for patients treated with fluticasone propionate alone compared to those receiving placebo or salmeterol plus fluticasone propionate combination [19, 20]. However, an increase in mortality was not observed in COPD patients treated with fluticasone furoate in the Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk (SUMMIT) trial [9]. In moderate COPD, fluticasone furoate alone or in combination with vilanterol was associated with slower decline in FEV1 compared with placebo or vilanterol alone by on average 9 ml/year [11].

A few studies have investigated whether there is a relationship between ICS treatment and risk of lung cancer with conflicting results [18, 19]. In patients with moderate to very severe COPD and exacerbations, an ICS combined with a LABA is more effective than either component alone in improving lung function, health status and reducing exacerbations [17].

Clinical trials powered on all-cause mortality as the primary outcome failed to demonstrate a statistically significant effect of combination therapy on survival. Most studies that found a beneficial effect of a LABA+ICS fixed dose combination (FDC) over a LABA alone on exacerbation rate, recruited patients with a history of at least one exacerbation in the previous year [2, 3]. A pragmatic RCT conducted in a primary healthcare setting in the United Kingdom compared a LABA+ICS combination with usual care. Findings showed an 8.4% reduction in moderate-to-severe exacerbations (primary outcome) and a significant improvement in CATTM score, with no difference in the rate of healthcare contacts or pneumonias. However, basing recommendations on these results is difficult because of the heterogeneity of treatments reported in the usual care group, the higher rate of treatment changes in the group receiving the LABA+ICS combination of interest, and the medical practice patterns unique to the UK region where the study was conducted.

The step up in inhaled treatment to LABA plus LAMA plus ICS (triple therapy) can occur by various approaches [193]) and has been shown to improve lung function, patient reported outcomes and reduce exacerbations when compared to LAMA alone, LABA+LAMA and LABA+ICS.

Oral glucocorticoids have numerous side effects, including steroid myopathy which can contribute to muscle weakness, decreased functionality, and respiratory failure in people with very severe COPD. Systemic glucocorticoids for treating acute exacerbations in hospitalized patients, or

during emergency department visits, have been shown to reduce the rate of treatment failure, the rate of relapse and to improve lung function and breathlessness [20].

Conversely, prospective studies on the long-term effects of oral glucocorticoids in stable COPD are limited. [20, 21]. Therefore, while oral glucocorticoids play a role in the acute management of exacerbations, they have no role in the chronic daily treatment in COPD because of a lack of benefit balanced against a high rate of systemic complications.

The principal action of PDE4 inhibitors is to reduce inflammation by inhibiting the breakdown of intracellular cyclic AMP [1, 2] Roflumilast is a once daily oral medication with no direct bronchodilator activity. Roflumilast reduces moderate and severe exacerbations treated with systemic corticosteroids in patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD, and a history of exacerbations. The effects on lung function are also seen when roflumilast is added to long-acting bronchodilators, and in patients who are not controlled on fixed-dose LABA+ICS combinations. The beneficial effects of roflumilast have been reported to be greater in patients with a prior history of hospitalization for an acute exacerbation. There has been no study directly comparing roflumilast with an inhaled corticosteroid [11].

Four large phase 3 studies have investigated the efficacy of the anti-IL-5 monoclonal antibody mepolizumab [23] and the anti-IL-5 receptor- α antibody benralizumab [24, 25] in patients with severe COPD, recurrent exacerbations and peripheral blood evidence of eosinophilic inflammation despite high intensity inhaled therapy. The studies showed a 15-20% reduction in the rate of severe exacerbations but the effect was not always statistically significant, and it was variable between studies and doses. There was no effect on FEV1 or quality of life scores and no consistent relationship between the response to treatment and the peripheral blood eosinophil count. A *post-hoc* analysis of the mepolizumab trial showed greater benefit and more clear evidence of a blood eosinophil related treatment effect against oral corticosteroid treated exacerbations raising the possibility that this treatment might find a role in a highly selected subgroup of patients with eosinophilic COPD and frequent requirement for oral corticosteroids. Further studies are required to investigate this possibility.

There was no evidence of benefit, and some evidence of harm, including malignancy and pneumonia, following treatment with an anti-TNF- α antibody (infliximab) in moderate to severe COPD [26, 27].

Simvastatin did not prevent exacerbations in people with COPD who had no metabolic or cardiovascular indication for statin treatment [236]. An association between statin use and improved outcomes (including decreased exacerbations and mortality) has been reported in observational studies of people with COPD who received them for cardiovascular and metabolic indications [28].

There is no evidence that supplementation with vitamin D has a positive impact on exacerbations in unselected patients. In a meta-analysis vitamin D supplementation reduced exacerbation rates in patients with low baseline vitamin D levels [1].

For the last 15 years conceptualization about pathogenesis this pathology was significantly reconsidered and new approaches to diagnostics and treatment were developed. Earlier main mechanism of COPD development was considered the existence of chronic obstruction of respiratory tract, and correspondingly treatment was directed, first of all, on reduction of obstructive component effects.

According to the new conceptualization about pathogenesis COPD reduction respiratory tract patency is connected with their inflammatory response to risk factors influence that further leads to mucociliary dysfunction, structural changes in bronchus and in pulmonary parenchyma, and also to systematic disease evidences [29].

In this context COPD is considered as systematic pathology with the increased level of circulating proinflammatory cytokines, as a tumor necrosis factor – α (TNF- α) and interleukine -8 (IL-8) [27]. These and other mediators, probably, are responsible for chronic catastatic state, that finally leads to such systematic effects as loss of weight, the muscular weight, dysfunction and damage of skeletal muscles metabolism, osteoporosis, damage of cardio-vascular and nervous systems functioning [1, 3, 5]. Development of inflammatory changes in a bronchial tree pries is

constantly supported by inflammation mediators (leukotriene – B₄, IL-8, TNF- α), and correlates with disease severity. As a result of prevalence of proteolytic activity the structural elements of alveoles are destructed, emphysema develops. Most quickly this process among patients with deficit α 1 – antitrypsin – the main inhibitor of neutrophils elastase which is connected with development of COPD among persons who don't smoke and are younger than 40 years [3].

The leading reason of a lethality among patients with COPD of minor and moderately-bad course is not respiratory distress as it was traditionally considered, but cardio-vascular diseases – arterial hypertension and CHD, are components of the metabolic syndrome (MS) [4].

In modern clinical practice is more often possible to meet patients with a combination of three diseases – diabetes, arterial hypertension in combination with atherosclerosis and COPD. The combination of these socially – significant diseases reflects new period of new age diseases. Thus, MS, on the one hand, as well as damage of bronchial patency and decrease in pulmonary function, on the other, can mutually potentiate each other [5].

According to literature data it is known that COPD is accompanied by elevation of inflammatory markers in blood even in the period of clinical remission [24]. The combination of COPD to MS leads to extreme increasing of pro-inflammatory markers level, is difficultly controlled by bronchodilators and statins and is clinically evident as frequent exacerbations of COPD with development of a bronchial tree remodeling, and many complications of cardio-vascular system functioning and destabilization of an atheromatous plaque [5, 7].

Work purpose. To define the main clinical, structural, functional, and immunological predictors of COPD, and in combination with MS.

Results

1. Immunological and functional predictors of chronic obstructive pulmonary disease combined with metabolic syndrome

The COPD diagnosis was verified among 143 patients, 75 patients had a combination of COPD and MS (the main group), and 68 – separate disease (experimental group). Groups of patients with COPD were randomized according to age, sex, and disease duration. All patients were examined during remission which was characterized by stable clinical symptoms and indicators of external respiration function. All patients had standard basic therapy according to a group. The COPD diagnosis, group, and level of obstruction according to GOLD were determined according to the Order No. 555 Ministry of Health of Ukraine [30] and GOLD 2023 [1]. The MS diagnosis was determined on the basis of detailed anamnestic, clinical, laboratory and instrumental control methods of research for identification of the main criteria of a syndrome according to recommendations of the International diabetes Federation (IDF), 2005 [31]. The control group included 35 healthy people, randomized according to the age and a sex, without symptoms of COPD and MS.

Instrumental control methods of research included the spirometry and an echocardiography (echocardiogram). The spirometry was conducted by "Spirosift SP-5000" device (Fucuda Denshi, Japan). The following volume and speed factors were calculated: the Vital Capacity (VC), Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume per 1 second (FEV₁), the peak expiratory flow rate at the level of 25%, 50%, 75% of Forced vital lung capacity (Peak expiratory flow rate 25 %, Peak expiratory flow rate 50%, Peak expiratory flow rate 75%, Forced expiratory volume 1 / Forced vital lung capacity (FEV₁/FVC). These parameters are calculated as absolute values and as percent from due values. Echocardiogram in M and I modes was carried out with a help of echocardiograph "Sonoace X8" (Medison, Korea) with calculation of the following factors: end-systolic size (ESS, cm), end-diastolic size (EDS, cm) left ventricle (LV), diameter of the right ventricle (RVD, cm), right ventricle front wall thickness (RVFWT, cm), size of left auricle cavity (LAC, cm), left ventricle back wall thickness (LVBWT, cm) and interventricular septum thickness (TMSHP, cm), emission fraction (EF, %), left ventricle myocardial mass index (LVMMI).

Determination of serum concentration of the main pro- and antiinflammatory cytokines was conducted by means certified in Ukraine sets according to the technique developed by the producer.

Statistical data processing was conducted by using of a package of the applied Microsoft XP programs "Excel", and also by means of the standard version of Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

As a result of the conducted research it was established that there are no significant differences in the average age of patients in both groups and it is $51,3 \pm 4,2$ years in the main group and $52,6 \pm 3,8$ years – in experimental group. Smoking duration in the group of patients who have separate COPD is $29,7 \pm 3,7$ years, and with combined pathology – $28,9 \pm 2,4$ years. Considering that smoking is the proved risk factor not only for COPD, but also for cardio -vascular diseases, it was estimated a smoking index which comprised $32,1 \pm 2,6$ packs / years among patients with the combined pathology and $27,2 \pm 2,1$ packs / years among patients with separate COPD ($p < 0,05$).

The analysis of the anamnesis data showed also significant difference in exacerbation frequency per year. If among patients with separate COPD, more than in half of cases, exacerbations appear 2 times a year, among patients in group with the combined pathology the frequency of exacerbations was 3, 4 and more than 4 times a year ($p < 0,05$). Significant increase of exacerbation frequency among patients of the main group can be due to combination of bronchial-obstructive manifestations with MS, which represents systematic inflammatory process in an organism with development of carbohydrate and lipid exchange damages. Due to MS is accompanied by abdominal and visceral obesity type, patients with the combined pathology suffered from damage of pulmonary mechanics with restriction of diaphragm respiratory excursion. It led to strengthening of respiratory damages and hypoxia developments. So, indicators of blood saturation in both groups constituted respectively $94,8 \pm 0,4\%$ and $93,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$).

The analysis respiratory function indicators (RFI), complaints, the anamnesis data and physical examination showed that all patients selected for research had the second stage of obstruction according to GOLD. It is necessary to notice that among the patients in the main group was verified RFI damages of the mixed type (obstructive and restrictive) unlike in experimental group, where were verified only obstructive type damages (Table 1).

Table 1

Main respiratory function indicators among patients with COPD, combined with MS ($M \pm m$)

Respiratory function indicator	Main group ($p=75$)	Experimental group ($p=68$)	Significant difference
Vital capacity (% out of due)	$73,6 \pm 2,1$	$84,7 \pm 2,6$	$p < 0,05$
Forced vital capacity (% out of due)	$63,8 \pm 3,1$	$74,4 \pm 2,9$	$p < 0,05$
Forced expiratory volume 1 (% out of due)	$53,1 \pm 1,8$	$60,1 \pm 2,4$	$p < 0,05$
Forced expiratory volume 1/ Forced vital lung capacity, %	$69,6 \pm 1,9$	$68,7 \pm 2,2$	$p > 0,05$
Peak expiratory flow rate 25% (% out of due)	$46,2 \pm 2,3$	$49,6 \pm 2,4$	$p > 0,05$
Peak expiratory flow rate 50% (% out of due)	$38,9 \pm 1,6$	$45,5 \pm 2,3$	$p < 0,05$
Peak expiratory flow rate 75% (% out of due)	$39,6 \pm 2,4$	$47,5 \pm 2,9$	$p < 0,05$

Note: p – significant difference of indicators between groups of patients.

Apparently from the data presented in tab. 1, among patients with the combined pathology was observed the development and restrictive damages of respiratory function in the form of VC indicator decrease that is connected with abdominal obesity, as one of the MS components. Besides, there were discovered considerable damages of bronchial patency at the level of medium and small

bronchus among the patients in main group, that obviously were smaller in comparison with Peak expiratory flow rate 50 and Peak expiratory flow rate 75 indicators in experimental group ($p<0,01$). Development of such significant respiratory function defects is a consequence of obstructive defects combination because of disease and the mediated influence of a «short circuit» phenomenon which develops in the setting of abdominal and visceral obesity in the presence of MS.

The hypoxia developed as a result of combination respiratory function defects, is one of the causative factors of pulmonary emphysema. By results of clinical and radiological research, pulmonary emphysema was diagnosed in 45,33% of patients of the main group and in 32,35% of experimental group ($p<0,05$). According to literature data it is known that development of pulmonary emphysema gradually increases under influence the matrix metalloproteinase and the fucosic biocatalysts are release during a long hypoxia and aid to the respiratory defects [24].

The combination of COPD and MS has the extremely adverse influence on indicators cardiac muscle geometry, and is accompanied by hypertrophy of left, and right heart combined with development of pulmonary hypertension and faster elaboration of circulatory collapse. The parameters of a heart geometrical structure comparative characteristic are provided in Table 2.

Table 2
Main echocardiographic indicators among patients with COPD, combined with MS ($M\pm m$)

Indicators	Main group (n=75)	Experimental group (n=68)	Significant difference
Aorta basis, cm	2,2 $\pm$ 0,12	2,3 $\pm$ 0,15	$p>0,1$
Left atrium dimensions in diastole, cm	4,1 $\pm$ 0,12	3,7 $\pm$ 0,09	$p<0,05$
Left atrium dimensions in systole, cm	3,7 $\pm$ 0,13	3,6 $\pm$ 0,12	$p>0,1$
Right ventricle dimensions in diastole, cm	2,8 $\pm$ 0,02	2,6 $\pm$ 0,01	$p<0,05$
Right ventricle dimensions in systole, cm	2,8 $\pm$ 0,11	2,1 $\pm$ 0,09	$p<0,05$
End-systolic size cm	4,8 $\pm$ 0,17	4,6 $\pm$ 0,21	$p>0,1$
End-diastolic size, cm	3,1 $\pm$ 0,24	3,0 $\pm$ 0,26	$p>0,1$
Emission fraction%	56,4 $\pm$ 3,68	69,2 $\pm$ 4,29	$p<0,05$
Interventricular septum thickness, cm	1,31 $\pm$ 0,06	1,10 $\pm$ 0,08	$p<0,05$
Left ventricle back wall thickness, cm	1,35 $\pm$ 0,05	1,10 $\pm$ 0,04	$p<0,05$
Left ventricle myocardial mass index, g/m ²	123,7 $\pm$ 4,3	102,5 $\pm$ 2,7	$p<0,05$

Note: p – significant difference of indicators between groups of patients.

Apparently from data presented in tab. 2, patients with COPD and MS combination, despite the experience of smoking and duration of COPD experience changes of heart geometrical structure with development of a right ventricle hypertrophy and a left atrium dilation. At the same time the left ventricle size was increased due to arterial hypertension as MS constituent. Higher values of Interventricular septum thickness and Left ventricle back wall thickness were observed among the patients in the main group ($p<0,05$), and also was significantly higher than Left ventricle myocardial mass index ($p<0,05$).

Right ventricle and a left atrium dilation which was observed among patients with the combined pathology, is the extremely adverse sign of decrease of pumping function. During analysis of respiratory function indicators and the Echogram there was established that left atrium

size increasing has strong negative correlation relation with decrease of VC ($r = -0,725$, $p < 0,05$). It confirms the existence of negative cumulative effect from accession of the MS components to COPD as a result of body weight and volume of circulating blood growth, load growth of a myocardium which as well as all organism, is in a state of a chronic hypoxia and a systematic inflammation.

As a result of long influence of a hypoxia activation of processes lipid peroxidation process which already initiated development of systematic inflammatory process activates in patient's body.

Apparently from the data presented in Table 3, among patients with COPD and MS combination is found significantly higher values of pro-inflammatory cytokines serum concentration (TNF- α , Interleukine - 1 β , Interleukine -6, Interleukine -8), and nonspecific markers of an inflammation -CRP ($p < 0,05$).

Table 3

Indicators of serum level of cytokines and main specific markers of the inflammatory process in patients with COPD, combined with MS ($M \pm m$)

Indicators	Main group (n=75)	Experimental group (n=68)	Significant difference
TNF- α , pg /ml	126,8 $\pm$ 7,5	77,9 $\pm$ 3,12	$p < 0,05$
Interleukine-1 β , pg /ml	110,1 $\pm$ 6,8	72,6 $\pm$ 3,82	$p < 0,05$
Interleukine -6, pg /ml	68,3 $\pm$ 2,2	18,7 $\pm$ 1,31	$p < 0,001$
Interleukine -8, pg /ml	29,2 $\pm$ 1,8	18,5 $\pm$ 1,1	$p < 0,05$
Interleukine -4, pg /ml	17,5 $\pm$ 1,1	22,7 $\pm$ 1,2	$p < 0,05$
CRP, pg /ml	13,2 $\pm$ 0,9	7,8 $\pm$ 0,6	$p < 0,05$

Note: p – significant difference of indicators between groups of patients.

Certainly, the contribution to level, particularly TNF- α level increase, brings existence abdominal – visceral type of obesity, as cells of this fatty tissue intensively produce this cytokine. On the other hand, existence of obesity limits respiratory excursion of lungs that strengthens a hypoxia even more and promotes additional production pro-inflammatory cytokines. Besides, growth of serum concentration of pro-inflammatory mediators, namely a CRP, causes progressing reorganization of a bronchial tree with development of lungs emphysema [29].

Apparently from the data presented in Table 4, among patients of the main group serum concentration of the pathogenic Circulating immune complexes of a medium and the small size is significantly higher in case of lower values physiologic Circulating immune complexes of the big size level.

Table 4

Indicators of serum level of circulating immune complexes among with COPD, combined with MS ($M \pm m$)

Indicators	Main group (n=75)	Experimental group (n=68)	Significant difference
Circulating immune complex of big size (>19 S), c.u	21,17 $\pm$ 1,49	35,28 $\pm$ 2,07	$p < 0,05$
Circulating immune complex of medium size (11-19S), c.u	61,55 $\pm$ 2,34	52,73 $\pm$ 2,85	$p < 0,05$
Circulating immune complex of small size (<11 S), c.u	52,37 $\pm$ 1,72	40,64 $\pm$ 3,63	$p < 0,001$

Note: p – significant difference of indicators between groups of patients.

For tighter interaction between Left atrium geometry indicators, respiratory function indicators and level of pro-inflammatory mediators in blood serum was conducted correlation analysis with the use of Spearsman rank correlation method.

It was established that the patient with COPD combined with MS, has a high positive correlation interaction between such indicators, as Left ventricle myocardial mass index and TNF - level α ($r = 0,72$), Left ventricle myocardial mass index and Interleukine - 6 ($r = 0,73$), and also between value of Interventricular septum thickness and TNF- α ($r = 0,69$), Interventricular septum thickness and Interleukine - 6 ($r = 0,68$). Also it was found significant positive correlation interaction between a concentration indicator Interleukine -8 in blood serum and value of Interventricular septum thickness ($r = 0,56$) and negative correlation interaction between level Interleukine -4 and as Left ventricle myocardial mass index ($r = -0,51$). Respiratory function indicators too had correlation with level of pro-inflammatory markers. So, the indicator of Forced vital capacity had high negative correlation interaction with indicators of TNF- α ($r = -0,64$) and Interleukine - 1 β ($r = -0,71$) concentration.

Thus, predictors of progressing and heavier COPD in combination with MS are such of Respiratory function indicators as the Forced vital capacity and Forced expiratory volume; indicators geometrical heart structures: the left atrium, right ventricle sizes in a systole and diastole, indicators of Interventricular septum thickness, Left ventricle back wall thickness, Left ventricle myocardial mass index and also serum concentration of the Circulating immune complexes of an medium and the small size and the level Interleukine -6, Interleukine -1, TNF- α , Interleukine -8 and CRP.

2. Immune role of statin therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome

COPD and cardiovascular diseases are considered as the leading causes of death and mortality in developed countries, the clinical significance of which increases progressively as far as the aging of population [1]

One of the classic features of a patient, who suffers from COPD, always has been reduced body weight because of muscular dystrophy, which is caused by disorder of metabolism under the influence of systemic inflammation, hypoxia, and prolonged use of β_2 -agonists.

However, in recent decades was formed COPD in a combination with metabolic syndrome (MS), which is another global disease of civilization and progress, which was a blend of overweight or obesity with hypertension, lipid and carbohydrate metabolism and diabetes [3].

Overweight alongside smoking are the main risk factors for general morbidity and mortality all over the world. Thus both overweight and smoking may interact synergistically and be associated with the development of insulin resistance, oxidative stress, and increased content of cytokines and other inflammatory markers, which currently leads to endothelial dysfunction, cardiovascular disease and high risk of other diseases [3, 4].

In recent years, we can see active developing of the study of systemic effects in COPD when patients with this disease showing signs of diseases of the cardiovascular system and features of metabolic syndrome [4]. To correct the main manifestations of dyslipidemia as a major component of MS has been successfully using the statins all over the world. The appearance reductase inhibitors of 3hydroxy-3-metylhlyutaryl-coenzyme A (HMGCoA), or statins, have made a revolution in the treatment of hypercholesterolemia. Statins are drugs that are most commonly prescribed to treat these conditions because of their effectiveness in reducing the content of low density lipoprotein (LDL) and good tolerance and safety of use. It is known that chronic inflammatory changes in the immune system combined with changes in lipid metabolism in blood, liver, adipose and other tissues. In the scientific literature it is discussed two main mechanisms of integrating lipid metabolism and immune responses, one of which is associated with the synthesis of cholesterol and other – with activity of superfamily of nuclear X receptors. It is proved that statins have a multipronged effect – anti-inflammatory, immunomodulatory and antiatherogenic [32].

The study involved 43 patients with group A stage I obstruction (GOLD) COPD and presence of the metabolic syndrome (group 1) and 75 patients with group B stage II obstruction (GOLD) COPD and metabolic syndrome (group 2), the average age was 51.3 ± 4.2 years. The diagnosis of COPD is established according to the Order of Ministry of Health of Ukraine № 555 [30] and GOLD 2023 [1]. The diagnosis of MS was established on the basis of detailed anamnesis, clinical, laboratory and instrumental methods in identifying the main criteria for the syndrome on the recommendations of the International diabetes Federation (IDF), 2005 [31]. All patients were examined during remission of COPD and were treated with basic therapy of prolonged inhaled anticholinergic drugs and short on-demand drugs without inhaled corticosteroids. To correct the existing violations of lipid metabolism in MS, patients were treated with atorvastatin at a daily dose of 10 mg. To achieve the target blood pressure levels, all patients received enalapril at a daily dose of 20-40 mg, if not successful it was added amlodipine in dose of 10 mg. The control group consisted of 35 healthy persons randomized by age and sex, with no signs of MS and COPD.

All patients were evaluated by indicators of immune status, which included the tests of I and II levels as required by the Memorandum of WHO: quantitative assessment of the major populations and subpopulations of lymphocytes, determination of activated subpopulations of lymphocytes CD54 +, CD95 +, HLA-DR +, CD25 +, levels of pro-and anti-inflammatory cytokines determine spontaneous and mitogen-induced lymphocyte proliferative activity, the level of circulating immune complexes (CIC) of different molecular weight in the serum and the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils, the concentration of serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM). Immunological examination was performed twice before carrying statin therapy and in the dynamics after 3 months of continuous use. As a result of studies, we found that in the first group of patients with COPD I stage combined with MS, the main indicators of lymphocyte populations did not have probable differences in the values of the control group ($p > 0,05$) and did not significantly change in the dynamics of treatment (Table 5).

The relative number of T, B lymphocytes and NK-cells had no significant differences in the values of the healthy people. The same trend was found for the percentage of key immunoregulatory subpopulations – T-helper and T-cytotoxic lymphocytes / suppressor whose content in the peripheral blood of patients in group 1 parameters consistent treatment of the dynamics of the control group ($p > 0,05$).

In the patients of the second group relative content of CD3 + and CD16 + cells in peripheral blood was not significant differences in the values in healthy ones as well as the dynamics of treatment, but it was discovered phenomenon of B-lymphocytosis, when the relative number of CD22 + cells exceeded the rate of the control group at 23, 59% ($p < 0,05$). In the dynamics of statin treatment was observed decrease in the percentage of CD22 + cells at 12,37% ($p < 0,05$), but with a significant predominance over the number of healthy patients to 12,81% ($p < 0,05$). In patients of the second group was found fundamental imbalance of CD4+/CD8+ relative predominance of CD4 + T cells, leading to growth rate index to 35.95% compared with healthy individuals. Such disturbances in the immune status are inherent, usually in patients with asthma when the basis for the pathogenesis of allergic inflammation is a reverse airflow obstruction, combined with the excessive formation of IgE. In our group of patients during the dilated bronchial test repeatedly confirmed irreversible airflow obstruction with no or little increase forced expiratory volume in 1 second, which is one of the main criteria for the diagnosis of COPD.

Thus, these changes in the immune system that are in imbalance contents of T-helper cells and T-lymphocyte cytotoxic / suppressor due to the presence of MS, for which are typical autoimmune changes. In the dynamics of inclusion atorvastatin treatment was a significant decrease in immune regulatory index of 1.17 times, but it remained higher than the standard values at 25, 12% ($p < 0,05$).

The content of activated lymphocyte subpopulations of CD25 + phenotype in patients of group 1 before treatment exceeded the control group on the rate of 37, 4% ($p < 0,05$), but in the dynamics of treatment with atorvastatin inclusion it decreased by 26,6% ($p < 0,05$) to normative

values. In group II of patients the percentage of CD25 + lymphocytes exceeded the standard value at 74, 2% (p <0.05), in the dynamics of treatment significantly decreased by 24, 8% (p <0,05), but remained above the level of healthy individuals to 31, 03% (p <0,05).

Table 5

The content of basic and activated populations and subpopulations of lymphocytes in the peripheral blood of patients with COPD with MS in dynamic of treatment (M ± m)

Indicator	Group 1 (n = 43)		Group II (n=75)		Control group (n=35)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Leukocytes, $\times 10^9/\text{л}$	6,24 ± 1,13	6,11 ± 1,18	6,36 ± 1,19	6,25 ± 1,09	6,76 ± 0,82
Lymphocytes, %	33,26 ± 1,31	32,85 ± 1,27	41,15 ± 2,75*	36,42 ± 2,18* x	31,64 ± 3,90
CD3+ lymphocytes, %	64,73 ± 3,45	65,28 ± 3,21	61,30 ± 2,86	64,55 ± 3,68	65,85 ± 6,55
CD4+ lymphocytes, %	35,40 ± 1,84	34,74 ± 1,65	41,78 ± 1,86*	37,62 ± 1,26* x	33,23 ± 3,90
CD8+ lymphocytes, %	22,48 ± 0,96	22,13 ± 1,04	17,24 ± 0,85*	18,28 ± 0,95 * *	21,50 ± 2,01
CD4+/CD8+	1,57 ± 0,11	1,56 ± 0,10	2,42 ± 0,13*	2,07 ± 0,11* x	1,55 ± 0,29
CD22+ lymphocytes, %	25,54 ± 1,17	24,93 ± 1,15	31,45 ± 1,13*	27,56 ± 1,12 x	24,03 ± 1,50
CD16+ lymphocytes, %	16,29 ± 0,87	17,03 ± 1,01	16,92 ± 0,93	17,34 ± 1,02	18,85 ± 2,30
CD25+ lymphocytes,%	12,31 ± 0,24*	9,03 ± 0,56 x	15,61 ± 0,45*	11,74 ± 0,36* x	8,96 ± 0,39
HLA-DR+ lymphocytes,%	14,72 ± 0,31*	12,81 ± 0,32 x	17,61 ± 0,29*	15,47 ± 0,21* x	12,3 ± 1,27
CD95+ lymphocytes,%	4,98 ± 0,12*	3,14 ± 0,09 x	7,35 ± 0,11*	5,16 ± 0,08* x	3,04 ± 0,09
CD54+ lymphocytes,%	18,36 ± 0,61*	14,28 ± 0,37* x	21,02 ± 1,01*	17,73 ± 0,89* x	11,07 ± 1,65

Notes: * – probability of difference of about the control (p <0.05);

x – Probability of difference in dynamic of treatment (p <0.05);

n – Number of patients.

Similar changes were observed in activated HLA-DR + lymphocytes, the content of which in the first group of patients was higher than grandstanding healthy individuals at 16, 44% (p <0,05), and the second – to 43, 17% (p <0.05) in the dynamic of treatment both parameters significantly decreased by 12.98% and 12.15%, but in the second group it remained significantly higher than in healthy individuals at 25, 77% (p <0,05). Number of activated lymphocytes that express FAS-receptor in patients of group 1 was significantly higher than the value of healthy individuals at 38,96% (p<0,05) and dynamic of treatment significantly decreased to normative values, while in the second group of patients was higher than normal – at 2.41 times (p <0,05), in dynamic of treatment decreased, but exceeded the rate in the control group in 1.70 times (p <0,05). The relative number of CD54 + subpopulation of lymphocytes in both groups of patients to treatment exceeded the rate of healthy persons in 1, 66 (p <0,05) and 1.90 times (p <0,05), in dynamic of treatment decreased

the quantity of this subpopulation of lymphocytes however, their number exceeded the level of healthy individuals at 29,01% ($p < 0,05$) and 60,16% ($p < 0,05$).

As it can be seen from the data presented in Table 6, spontaneous proliferative activity of lymphocytes in both groups of patients was increased without significant differences between them. In the dynamics of treatment was probable decline of index of spontaneous RBTL in group 1 ($p < 0,05$) at 1.49 times the values of healthy individuals ($p > 0,1$), while in the second group – only 1.16 times ($p < 0,05$), which exceeded the control group at 35,77% ($p < 0,05$). The index of stimulated PHA RBTL in group 1 had probable difference from healthy individuals in dynamic of treatment, and in patients of the second group during the primary examination, it was raised to 11,76% ($p < 0,05$), and in dynamic of treatment significantly decreased to values of healthy individuals. Phagocytic activity of neutrophils, which was estimated by counting the number of phagocytes (NF) and phagocytic index (PI) in both groups of patients, was reduced.

Table 6

Dynamics of indicators of functional activity of immune competent cells in COPD patients with MS in dynamic of treatment ($M \pm m$)

Indicator	Group 1 (n = 43)		Group II (n=75)		Control group (n=35)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
RBTL spontaneous, %	2,87 $\pm$ 0,12 *	1,92 $\pm$ 0,11* x	3,18 $\pm$ 0,11*	2,74 $\pm$ 0,09*x	1,76 $\pm$ 0,61
RBTL with PHA,%	80,24 $\pm$ 3,16	78,17 $\pm$ 3,21	89,41 $\pm$ 3,22*	79,45 $\pm$ 3,06 x	80,0 $\pm$ 4,70
Number of phagocytes	5,02 $\pm$ 0,16*	5,61 $\pm$ 0,18x	4,68 $\pm$ 0,17*	5,31 $\pm$ 0,21*x	6,50 $\pm$ 0,60
Phagocyte index,%	52,68 $\pm$ 2,75*	63,24 $\pm$ 2,84x	51,26 $\pm$ 2,52*	60,21 $\pm$ 2,43x	69,80 $\pm$ 7,20

Notes: * – probability of difference of index due to the control ($p < 0,05$);

x – probability of difference of index in dynamic of treatment ($p < 0,05$);

n – number of patients.

The dynamics of treatment in group 1 NF increased by 11,75% ($p < 0,05$), and FI – by 20,04% ($p < 0,05$) to the values of the control group. In the second group also occurred partly recovery parameters: phagocytic number increased to 13,46% ($p < 0,05$), and the phagocytic index – by 17,46% ($p < 0,05$), but did not reach the level of the control group. Influence of statin therapy on serum concentrations of IgG and CIC is given in Table 7.

As can be seen from the data presented in Table 7 patients of group 1 in the dynamics of treatment with the inclusion of atorvastatin was seen likely changes in serum levels of IgG, IgM, IgA, their concentration is consistent with normative values ($p > 0,1$). In group II patients found an increased content of serum IgG and significantly lower than the control group level data IgA, the dynamics of treatment there was no significant change in both indicators, which may be due to the formation of antibodies in response to antigenic stimulation of microbial frequent exacerbations of COPD. In both groups, the patients with primary immunological study revealed an imbalance of serum CIC with a significant prevalence of pathogenic CIC content.

Atorvastatin had a significant positive impact on content as pathogenic and physiological CIC. In group 1 content of the average molecular CIC significantly decreased by 29,37% ($p < 0,05$), and small – to 127,95% ($p < 0,05$), while increasing the content CIC large – at 52.65% ($p < 0,05$). In group II patients the level of pathogenic CIC small and medium size was significantly higher than those of the healthy subjects and those of the group 1, the dynamics of inclusion atorvastatin treatment decreased their level respectively 1,31 ($p < 0,05$) and 2.15 times ($p < 0,05$), but both values significantly higher than levels in healthy individuals in 1,36 ($p < 0,05$) and 2.23 times ($p < 0,05$). The level of physiological CIC large size was reduced, and the dynamics of treatment

increased to 1.59 times ($p < 0,05$) but has not reached the performance of the control group and remained lower at 1.53 times ($p < 0,05$).

Table 7

Dynamics of indicators of humoral immune system in patients with COPD and MS ($M \pm m$)

Indicator	Group 1 (n = 43)		Group II (n=75)		Control group (n=35)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Ig G, g/l	14,75 $\pm$ 0,98	14,95 $\pm$ 1,08	16,28 $\pm$ 1,17*	16,36 $\pm$ 1,05*	12,68 $\pm$ 1,42
Ig A, g/l	1,31 $\pm$ 0,12	1,34 $\pm$ 0,11	1,06 $\pm$ 0,13*	1,02 $\pm$ 0,18*	1,52 $\pm$ 0,19
Ig M, g/l	0,96 $\pm$ 0,06	0,97 $\pm$ 0,09	0,95 $\pm$ 0,10	0,97 $\pm$ 0,11	0,98 $\pm$ 0,09
CIC large (> 19 S), conventional units	23,02 $\pm$,41*	35,14 $\pm$ 0,81 *x	21,17 $\pm$ 0,49*	33,75 $\pm$ 1,12* x	51,7 $\pm$ 3,12
CIC medium (11-19S), conventional units	55,28 $\pm$ 2,36 *	42,73 $\pm$ 1,22*x	61,55 $\pm$ 2,34*	46,94 $\pm$ 1,63 * x	34,54 $\pm$ 2,02
CIC small (<11 S), conventional units	43,22 $\pm$ 1,64*	18,96 $\pm$ 0,73*x	52,37 $\pm$ 1,72*	24,39 $\pm$ 1,05 * x	10,94 $\pm$ 1,13

Notes: * – probability of difference of index due to the control ($p < 0,05$);

x – probability of difference of index in dynamic of treatment ($p < 0,05$);

n – number of patients.

Serum levels of cytokines in patients with COPD and MS in dynamics of treatment are presented in Table 8.

Table 8

Serum levels of cytokines in patients with COPD, combined with MS, in the dynamics of complex treatment ($M \pm m$)

Indicator	Group 1 (n = 43)		Group II (n=75)		Control group (n=35)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
TNF- α , pg/ml	123,6 $\pm$ 9,5*	61,5 $\pm$ 5,7*x	126,9 $\pm$ 7,5*	77,9 $\pm$ 3,12*x	42,3 $\pm$ 4,9
IL-1 β , pg/ml	110,6 $\pm$ 7,1*	54,7 $\pm$ 6,8 x	105,1 $\pm$ 6,8*	72,6 $\pm$ 3,82 * x	39,42 $\pm$ 4,5
IL-6, pg/ml	36,2 $\pm$ 1,6*	17,8 $\pm$ 1,9*x	68,3 $\pm$ 2,2*	24,7 $\pm$ 1,31 * x	10,31 $\pm$ 2,3
IL-4, pg/ml	22,4 $\pm$ 1,7	24,7 $\pm$ 1,8	17,5 $\pm$ 1,1*	22,7 $\pm$ 1,2 x	25,42 $\pm$ 3,3

Notes: * – probability of difference of index due to the control ($p < 0,05$);

x – probability of difference of index in dynamic of treatment ($p < 0,05$);

n – number of patients

As can be seen from the data presented in Table 8 patients of group 1 in serum was found increased proinflammatory cytokines TNF- α at 2.92 times ($p < 0,05$), IL-1 β – at 2.81 times ($p < 0,05$) and IL -6 – to 3.51 times ($p < 0,05$) compared with healthy individuals. The dynamics of the combined treatment was significant reduction in serum levels of proinflammatory cytokines, which, however, still higher than standard rates. In the second group of patients was also found growing content of proinflammatory cytokines, but the degree of increase was uneven with a significant prevalence of elevated levels of IL-6 (6.62 times relative standard values). The dynamics of treatment decreased serum concentrations of TNF- α at 1.64 times ($p < 0,05$), IL-1 β – at 1.46 times ($p < 0,05$) and IL-6 – at 2.77 times ($p < 0,05$). However, their level is significantly lower than in healthy individuals. In the second group of patients with primary immunological study found reduced levels of anti-inflammatory IL-4, which after treatment was significantly increased to 1.3 times the level of healthy subjects ($p > 0,1$).

Conclusions

As it has been reported in many literatures data COPD is characterised by an intense inflammatory process in the airways, parenchyma, and pulmonary vasculature. The lung inflammatory response is characterized by increased numbers of neutrophils, macrophages, and T lymphocytes; augmented concentrations of proinflammatory cytokines such as leukotriene B₄, IL-1, 6 and 8 and a TNF α ; and evidence of oxidative stress. It has been recognized that systemic features and other diseases are more common in COPD, including skeletal muscle dysfunction, cardiovascular disease, osteoporosis and diabetes, all of which are thought to have a similar inflammation-based pathophysiology to COPD [3]. Indeed, COPD is associated with evidence of systemic oxidative stress, activation of circulating inflammatory cells and increased plasma levels of proinflammatory cytokines. A systematic review supported this and concluded that individuals with COPD had significantly raised levels of several markers of inflammation including C-reactive protein, IL-6, fibrinogen, activated leucocytes and TNF- α , confirming the presence of systemic inflammation.¹⁴ However, whether this represented independent physiological processes, common generalised processes, or ‘overspill’ inflammation from one organ to another remains uncertain [29]. So, the clinical presentation of COPD progression among patients with MS symptoms unlike with separate COPD is characterized by heavier progression with growth of frequency of annual COPD exacerbations, respiratory function defects of the mixed type and myocardium remodelling with hypertrophy of the right and left heart.

Patients with COPD combined with MS experience increasing of systematic inflammatory process activity in the form of concentration pro-inflammatory increasing (Interleukine – 1 β , FNP- α , Interleukine -6, Interleukine -8) and deficit of anti-inflammatory (Interleukine -4) that is caused by production cytokines by excess of fatty tissue, and cytokines synthesis activation in response to a hypoxia and inflammatory process in a bronchus- pulmonary system. It was established immune-corrective role of statins (atorvastatin) in the treatment of patients with COPD, combined with MS, which is the presence of anti-inflammatory action, reducing the symptoms of autoimmune disorders, reducing the relative content of activated lymphocyte subpopulations and elimination of imbalance of the CIC. In patients with group B COPD, combined with MS appear to be more profound changes in the immune system, which is a partial recovery after a 3-month course of therapy with atorvastatin. Revealed changes in the immune system and their partial recovery under the action of atorvastatin is the basis for the use of immune modulators in these patients.

References:

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. 2023 edition. www.goldcopd.org/pocketguidereferences
2. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; 145(5): 972-80.
3. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107(9): 1376-84.
4. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 167(1): 296-7.
5. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; 21(3): 240-9.
6. Yeoh SE, Dewan P, Serenelli M, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction patients with chronic obstructive pulmonary disease in EMPHASIS-HF and RALES. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(3): 529-38.
7. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 138-148. National Heart Lung & Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group. 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk> (accessed Oct 2021).
8. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events

Following an Exacerbation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis from the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(18): e024350.

9. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients with COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; 158(3): 973-85.
10. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(10): 1126-37.
11. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26.
12. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; 142(2): 298-304.
13. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130(23): e199-267.
14. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; 98(10): 1016-24.
15. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020; 75(6): 506-9.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer Among People Who Never Smoked, November 2020, <https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm> [accessed Aug 2022].
17. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; 53(6).
18. Seijo LM, Soriano JB, Peces-Barba G. New evidence on the chemoprevention of inhaled steroids and the risk of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2019; 53(6).
19. Ge F, Feng Y, Huo Z, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(3): 1266-76.
20. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med* 2009; 103(1): 85-90.
21. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2018; 143(9): 2311-8.
22. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 712-9.
23. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1833-9.
24. Sinden NJ, Stockley RA Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence *Thorax* 2010; 65: 930-936. doi:10.1136/thx.2009.130260
25. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. TNF-alpha inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 121-8.
26. Suissa S, Ernst P, Hudson M. TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 234-8.
27. Barnes PJ. Unexpected failure of anti-tumour necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 866-7.
28. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population based study and systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-9.
29. Kony S, Zureik M, Driss F, et al. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59: 892-6.
30. The Order No. 555 Ministry of Health of Ukraine from 27.06.2013 p. <https://shorter.me/uM3s->.
31. Diagnostics and treatment of a metabolic syndrome, diabetes, potential diabetes and cardiovascular diseases. Methodical recommendations. 2009. 40 p.
32. Karmaus P.W.F., Shi M., Perl S. Effects of rosuvastatin on the immune system in healthy volunteers with normal serum cholesterol. *JCI Insight*. 2019; 4(21): e131530. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131530>.

4. SOCIAL AND PEDAGOGICAL PRACTICES OF SOCIAL REHABILITATION IN UNITED TERRITORIAL COMMUNITIES.

Nadia Chernukha

Faculty of Psychology of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

СОЦІАЛЬНО-ПЕДАГОГІЧНІ ПРАКТИКИ СОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В ОБ'ЄДНАНИХ ТЕРИТОРІАЛЬНИХ ГРОМАДАХ

Надія Чернуха

Факультет психології Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Вступ

Соціальні виклики та ризики українського соціуму потребують зміни векторів практичних дій в усіх сферах життєдіяльності людини. Наразі у забезпеченні основних потреб людини, створенні достойних умов для її соціалізації, успішної особистісної та професійної самореалізації, пріоритетна та незаперечно важлива роль відводиться такій соціальній інституції як громада (наразі, відповідно до законодавства України, це об'єднана територіальна громада, ОТГ).

Варто зазначити, у об'єднаній територіальній громаді соціальна робота є пріоритетним і затребуваним вектором у налагодженні та організації якісної життєдіяльності громадян. Відповідно зростають запити на висококваліфікованих, компетентних, креативних соціальних працівників. Реалії сьогодення потребують від фахівців соціальної сфери інноваційного мислення, професійної гнучкості, комплексних практико орієнтованих компетенцій, спроможності вирішувати професійні завдання оперативно, дієво та ефективно.

В умовах сучасних соціалізаційних викликів, війни, у практичній діяльності об'єднаних територіальних громад затребуваними і вкрай необхідними є соціально-педагогічні практики соціальної реабілітації населення, практично усіх його соціальних категорій.

Результати дослідження

В умовах сьогодення актуалізуються питання спільного бачення щодо розуміння особливостей організації системи соціальної підтримки населення в ОТГ через впровадження моделі інтегрованих соціальних послуг відповідно до положень нового закону України «Про соціальні послуги» (17 січня 2019 року) [3].

У пропонуваному до монографії матеріалі акцент зроблено на теоретичному аналізі державницьких документів та актуалізації соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в об'єднаних територіальних громадах.

Варто взяти до уваги нововведення закону України. Набуття чинності нової редакції Закону України «Про соціальні послуги» є важливим кроком для покращення функціонування сфери соціальних послуг в Україні. Закон привносить багато покращень у функціонування сфери соціальних послуг, однак існує і низка *ризиків*, пов'язаних з відсутністю нормативно-правових актів, необхідних для реалізації цього закону.

Серед позитивних *нововведень* Закону слід відзначити такі:

- Зміна самого підходу до надання соціальних послуг. Якщо раніше закон визначав соціальні послуги як «комплекс заходів з надання допомоги особам, окремим соціальним групам, які перебувають у складних життєвих обставинах і не можуть самостійно їх

подолати», то нова редакція передбачає «дії, спрямовані на профілактику складних життєвих обставин, подолання таких обставин або мінімізацію їх негативних наслідків для осіб, сімей, які в них перебувають» (Ст. 1 ч. 1). *Акцент у наданні послуг робиться на профілактичній складовій*, що є перевагою, адже профілактика є ефективнішою ніж подолання вже наявних проблем.

- Звернутися щодо необхідності надання соціальних послуг відтепер може не лише особа, яка потребує послуг або її законний представник, а також і інші особи, в інтересах осіб, які потребують таких послуг (Ст. 19 ч. 1). Це також є важливим елементом профілактичної складової соціальної роботи. В цьому контексті слід відзначити важливу роль вчителів, які повинні співпрацювати з соціальними працівниками, визначаючи та повідомляючи про, наприклад, випадки насильства в сім'ї, складне матеріальне становище.

- Створення Реєстру отримувачів та надавачів соціальних послуг (Ст. 15), тобто автоматизованої інформаційно-телекомунікаційної системи, призначеної для збору, реєстрації, зберігання і використання даних про надавачів та отримувачів соціальних послуг, а також запровадження єдиних вимог до всіх надавачів соціальних послуг – як державних і комунальних, так і до недержавних (прибуткових та неприбуткових організацій).

- Запровадження переліку базових соціальних послуг – тобто послуг, надання яких отримувачам забезпечуватиметься, зокрема, виконавчими органами органів місцевого самоврядування, в т.ч. об'єднаних територіальних громад (Ст. 1 ч. 1, Ст. 16 ч.6).

- Встановлення *нової класифікації соціальних послуг*, а саме – поділ на *соціальну профілактику, соціальну підтримку та соціальне обслуговування* (Ст. 16).

- Визначення чіткого переліку осіб, послуги яким надаються за рахунок бюджетних коштів, незалежно від рівня їхнього доходу (Ст. 28 ч. 2).

- Впровадження таких механізмів надання соціальних послуг як *ведення випадку* (Ст. 18) та екстрене (кризове) надання соціальних послуг (Ст. 23).

Водночас, слід зазначити *ризик*, які виникли із моменту набуття чинності нової редакції закону. Якщо надання соціальних послуг можна продовжувати виконувати, користуючись підзаконними актами, які доповнювали попередню редакцію, то певні новели цього закону вимагають наявності підзаконних актів, котрі ще не були розроблені урядом та Міністерством соціальної політики.

Необхідним є затвердження *державних стандартів надання базових соціальних послуг* (Ст. 17). Для частини з них, таких як: *соціальна адаптація, соціальний супровід, посередництво (медіація), консультування*, доцільно буде послуговуватися наявними стандартами. Однак нові послуги такі як *екстрене (кризове) втручання* потребують запровадження стандартів. Оскільки всі надавачі послуг зобов'язані надавати послуги відповідно до державних стандартів, відсутність останніх ставить під загрозу можливість надання послуги через відсутність затвердженого механізму її надання.

Окрім цього, досі не затверджений Порядок оцінювання потреб особи, сім'ї у соціальних послугах, згідно з яким приймається рішення щодо надання чи ненадання послуги особі, сім'ї. На час відсутності цього документу доцільним буде використання *«Акту оцінки потреб особи, сім'ї»*, затвердженого Міністерством соціальної політики раніше (наказ Мінсоцполітики №1005 від 13.07.2018 р.). В якості типового договору про надання соціальних послуг можна наразі послуговуватися попередньою версією договору про надання соціальних послуг (наказ Мінсоцполітики №762 від 14.07.2016 р.) та адаптувати його відповідно до вимог чинної редакції закону (вказання назви соціальних послуг, умови їх надання і вартості, відповідальності сторін, а також додання індивідуального плану згідно зі Ст. 22). Відсутня також форма акту про надання соціальних послуг, що надаються екстрено (кризового). Оскільки така форма послуг є новелою чинної редакції закону, то немає відповідного старого зразку, яким можна було би послуговуватися нині. Прозорий і конкурентний ринок надання соціальних послуг не може виникнути доти, доки не будуть затверджені урядом *«Критерії діяльності надавачів соціальних послуг»* (Ст. 13).

Виокремлення ризиків життєдіяльності громадян у сучасному соціумі

Сучасне життя громадян України сповнене різноманітними викликами, суперечливими реаліями, порушеннями стабільності особистісної та професійної самореалізації.

Варто взяти до уваги, що невчасне прийняття необхідних підзаконних актів у законодавчому полі країни несе в собі певні *ризики*:

1. Ставить під загрозу захист прав громадян щодо доступу до соціальних послуг. Як було зазначено вище, відсутність низки підзаконних актів ускладнює, а подекуди і унеможливорює належне надання соціальних послуг громадянам. Тому аби уникнути ситуації коли особи, які потребують соціальних послуг, не зможуть їх своєчасно одержувати, доцільно буде використовувати наявну нормативно-правову базу. Однак, найбільші ризики існують для екстреного (кризового) втручання, оскільки це новий вид соціальних послуг, та для соціальних послуг як для превентивного механізму.

2. Спричиняє можливість прийняття рішень, які суперечать законодавству, що, у свою чергу, може мати негативні фінансові наслідки для органів місцевого самоврядування та інших установ. За умов відсутності *«Порядку оцінювання потреб особи, сім'ї у соціальних послугах»*, будь-яке рішення щодо надання соціальних послуг, прийняте на основі *«Акту оцінки потреб особи, сім'ї»*, може бути оскарженим. Також виникає питання, що слід робити після затвердження Порядку у випадку розбіжностей між Порядком» та Актом у випадках, коли рішення було прийняте на основі Акту у зв'язку з незворотністю дії в часі нормативно-правових актів. Водночас, поки не визначені чіткі механізми оплати та компенсацій, що мають регулюватися Порядком організації соціальних послуг та Порядком надання соціальних послуг шляхом соціального замовлення, тут також виникає поле для помилок та зловживань. Окрім цього, відсутність деяких підзаконних актів може ускладнювати відповідне планування бюджетних видатків на соціальні послуги в органах місцевого самоврядування.

3. Пріоритетними є висока вмотивованість та правильний підхід соціальних працівників аби норми закону повною мірою виконувалися, що вимагає ефективної підготовки кадрів (особливо для ОТГ, які були створені нещодавно) і обміну досвідом кращих практик та конкретних прикладів (зокрема, яким чином протидіяти потраплянню у складні життєві обставини та як ефективно допомагати особам та сім'ям виходити з таких обставин).

Відтак, для повноцінного функціонування нової редакції Закону «Про соціальні послуги» необхідним є якнайшвидше прийняття відповідних постанов Кабінету Міністрів та наказів Міністерства соціальної політики. До моменту прийняття цих постанов і наказів доцільним є використання наявних підзаконних актів, у випадках де це є можливим.

Попри ризики та проблеми, які існують на даному етапі імплементації Закону України "Про соціальні послуги", нова редакція є дуже *прогресивною та несе низку змін, які покращать організацію сфери соціальних послуг та зроблять їх надання більш ефективним*. Важливо, що послуги будуть надаватися на рівні об'єднаних територіальних громад, тобто найближче до одержувачів. Безсумнівним позитивом також є перехід від вирішення соціальних проблем шляхом «гасіння пожеж», тобто подолання складних життєвих обставин, в які особа вже потрапила, до запобігання потраплянню в такі обставини, що значно актуалізує загалом практики соціальної роботи, соціально-педагогічні практики, зокрема, і практики соціально-педагогічні практики соціальної реабілітації в ОТГ.

Соціальна інтеграція як основний механізм у діяльності об'єднаної територіальної громади

Доцільним є розгляд соціальної інтеграції, ініціатив самодопомоги, підтримки як у міжнародному, так і у вітчизняному соціальних просторах, оскільки означені конструкти теорії і практики соціальної роботи ми вбачаємо як *загальновизнані практики у соціальній сфері*, відповідно, вони можуть бути підґрунтям для виокремлення власне соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ.

Соціальна інтеграція, ініціативи самодопомоги, підтримки. Об'єднані територіальні громади, які були створені протягом останніх кількох років і які поступово беруть на себе завдання зі сфери соціальної допомоги, стикаються у своїй діяльності з багатьма труднощами та перешкодами, як системними, так і на місцевому рівні. Однією з найважливіших перешкод на шляху до ефективного вирішення значної частини соціальних проблем є недостатня інтеграція місцевих спільнот. Це природне явище, якщо враховувати той факт, що до реформи децентралізації механізми, які підтримують інтеграцію спільнот погано функціонували. Наразі Закон України "Про соціальні послуги" (2019) одним з пріоритетів визначає інтеграцію соціальних послуг в громаді (в ОТГ).

З метою використання ідеї соціальної економіки в системі соціальної допомоги в Польщі було запроваджено юридичну можливість створення Клубів соціальної інтеграції (КСІ) та Центрів соціальної інтеграції (ЦСІ) – Закон від 13 червня 2003 р. про соціальну зайнятість («Щоденник законодавства» 2003 р., № 122, поз. 1143) та про соціальну кооперацію – Закон від 27 квітня 2006 р. про соціальні кооперативи («Щоденник законодавства» 2005 р., № 94, поз. 651).

Новими інструментами соціальної допомоги в Польщі визначено механізми активної соціальної інтеграції та програми місцевої активності. Велике значення приділяється професійній активізації та всім соціальним послугам, пов'язаним із цим. У Центрах соціальної допомоги працюють Клуби соціальної інтеграції. У цих клубах учасники можуть отримати підтримку соціального працівника, психолога, соціального педагога, радника з питань професійної зайнятості, юриста чи іншого фахівця. У рамках Клубу соціальної інтеграції працюють групи самодопомоги та Волонтерські клуби, покликані стимулювати соціальну активність та надихати на діяльність з самодопомоги, надаючи послуги та проводячи навчання для осіб, які потребують підтримки. Клуб соціальної інтеграції організовує місцеве партнерство з організаціями, установами, фізичними та юридичними особами для полегшення та вирішення місцевих соціальних проблем. Прикладом запуску соціальних послуг, які пропонують Клуби соціальної інтеграції, є *групи самодопомоги* для безробітних, осіб з інвалідністю, літніх людей, жертв насильства, батьків, які виховують дитину з інвалідністю, або тих, хто не неналежно здійснює батьківські обов'язки тощо.

Групи самодопомоги – це добровільні, найчастіше неформальні збори осіб, активні дії яких спрямовані на спільне подолання проблем, що виникають через захворювання, проблеми психічного чи соціального характеру, що стосуються безпосередньо їх самих чи їхніх родичів. Метою роботи цих груп є зміна власних умов життя. Група є засобом, що дозволяє зменшити зовнішню ізоляцію (соціальну, комунікаційну) та внутрішню (особисту, душевну). Цілі групи самодопомоги спрямовані переважно на її членів, а не на сторонніх осіб. Групами самодопомоги не керують люди, які надають професійну допомогу, на відміну від груп підтримки. Іноді відбувається так, що запрошуються фахівці з певної галузі. Групи самодопомоги зазвичай налічують близько 7-15 осіб. Під час зустрічей та розмов кожен член групи відчуває підтримку інших, які беруть участь у зустрічах, і розуміють, що їх не покинуть напризволяще, що зазвичай приносить полегшення та зміцнює почуття власної сили. Вони вчаться один у одного, як боротися з труднощами, де шукати допомоги. У групах самодопомоги, створених людьми, які стикнулися з хворобою, або присвячених питанням охорони здоров'я, учасники діляться інформацією, наприклад, про можливість лікування певного захворювання, ліки, страхування, можливості догляду. Первинною метою є допомога самим собі у колі осіб, які стикнулися з такою ж проблемою. Групи самодопомоги виникають у результаті свідомої та відповідальної участі осіб, які самі (чи їхні близькі) постраждали від такої ж проблеми.

Соціальні працівники є ініціаторами створення груп самодопомоги, які потім можуть почати функціонувати без участі професіоналів. Центри соціальної допомоги дозволяють використовувати приміщення, пристосовані також до потреб осіб з інвалідністю, надають консультації та підтримку спеціалістів та консультантів, наприклад, юристів, психологів,

терапевтів залежностей, соціальних педагогів та, звичайно, соціальних працівників. Процес створення групи складається з кількох етапів (рис.1).

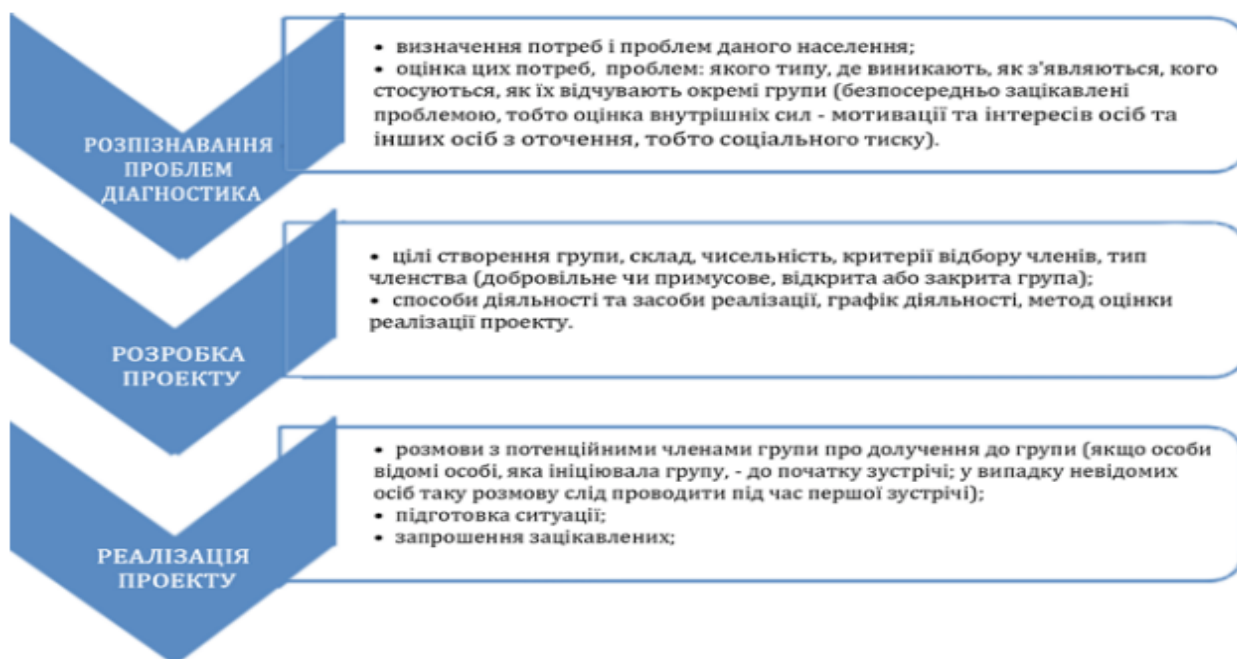


Рис. 1. Процес створення групи самопомогі (Польща)

Роль соціального працівника може бути обмежена наданням підтримки в груповому процесі, пошуку коштів на діяльність групи, допомоги у пошуку необхідних спеціалістів, якщо є така потреба, допомоги у наданні приміщень для групових зустрічей та безкоштовного перевезення учасників.

Група підтримки – це група, створена особами, які переживають подібні труднощі. Відбуваються регулярні зустрічі осіб, які відчують подібні проблеми, наприклад, насильство в сім'ї. Метою цих зустрічей є боротьба з безпорадністю проти насильства, обмін інформацією та досвідом, отримання емоційної підтримки, а також підвищення обізнаності про проблему та надання знань і навичок, необхідних для вирішення складних життєвих обставин. Учасники групи підтримки діляться своїм досвідом, почуттями, переживаннями, сумнівами, не боячись критичної оцінки чи поради. Участь у зустрічах групи підтримки безкоштовна. Зустрічі груп підтримки проводять психологи, фахівці психотерапії залежностей та співзалежностей, соціальні педагоги, лікарі або досвідчені соціальні працівники. Крім підтримки у широкому її сенсі, вони допомагають також у інформуванні про різні можливості дій щодо самозахисту, тобто втручання поліції, процедуру «Блакитної картки», повідомлення правоохоронних органів та різні аспекти правової допомоги. Окрім груп, що займаються проблемою насильства, існує багато інших, наприклад, групи підтримки батьків дітей з інвалідністю, що проводяться за участю реабілітологів та соціальних педагогів, або групи підтримки прийомних сімей, де зустрічі проводять, зокрема, психологи та працівники Центрів підтримки сім'ї з відділів прийомної опіки. На зустрічах сім'ї діляться своїм досвідом у роботі з дітьми та співпраці з їхніми біологічними сім'ями (досвід соціальної роботи у Польщі).

Відтак, участь у групах самопомогі і групах підтримки (Польща) посилює почуття захищеності, розуміння і почуття власної гідності. Ще одним сегментом групової роботи є відновлення соціальних зв'язків, зменшення дефіциту, спричиненого життєвими проблемами та посилення навичок самопомогі в умовах навколишньої реальності. Це також допомагає зменшити соціальну ізоляцію осіб та сімей, які стикаються з різного типу проблемами.

Звернення до зарубіжного досвіду в площині осмислення практик соціальної роботи дає підстави визначати, виокремлювати найбільш ефективні практики соціальної роботи в

сучасному українському соціумі. Відповідно до заявленої мети, пріоритетом є виокремлення соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в об'єднаних територіальних громадах (ОТГ).

Базові поняття соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в об'єднаній територіальній громаді

Розглянемо базові поняття соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ.

Об'єднана територіальна громада (ОТГ) – це ефективна, зрозуміла і зручна для мешканців система управління територією [4]. Мешканців об'єднаних територіальних громад вже не відправляють вирішувати питання в район чи область - за все тепер відповідає місцева влада: голова, депутати ради громади та її виконком. Освіта, медицина, адміністративні послуги, дороги, освітлення, водопостачання, сміття, благоустрій, забудова і навіть безпека – компетенція влади об'єднаної громади. Саме влада громади, і більше ніхто, займається вирішенням більшості місцевих питань, має на це кошти і несе за усе відповідальність. Мешканці об'єднаних громад мають поруч ефективну спроможну владу, яку самі обирають і на діяльність якої можуть впливати. Як наслідок – в містах і селах громади доступніші та якісніші послуги, більш сприятливі умови життя. З'являються можливості для тих, хто хоче змін.

Варто зазначити, об'єднання не робить громади автоматично заможними. Так, там з'являється більше повноважень і грошей. Але це ще не означає розвиток. Для успіху потрібні *лідери*, готові діяти рішуче, професіонали, здатні залучити і ефективно використати кошти, керівники, готові нести відповідальність за свою роботу перед людьми і державою. В процесі об'єднання громад такі місцеві *лідери* отримують свій шанс: стають головами громад, депутатами, старостами чи громадськими активістами. Для них - це можливість очолити зміни тут і зараз, зробити своє місто чи село кращим, стати частиною успіху країни. *Об'єднання громад активізує місцевих лідерів*. Формується основа сильної країни. Зазначимо, повноваження, ресурси і відповідальність ОТГ передаються від центральної влади на місця, бо тільки так можна побудувати міцну державу, стійку до політичних змін всередині та зовнішніх зазіхань.

Соціально-педагогічна робота розглядається як різновид соціально-педагогічної діяльності, який здійснюється у певній соціальній інституції та спрямований на точно визначений об'єкт впливу [2]. Соціально-педагогічна робота спрямовується на різні категорії дітей, молоді, дорослих або окремі соціальні групи; з врахуванням місця де вона відбувається, розрізняють соціально-педагогічну роботу в закладі освіти, реабілітаційному центрі, різних соціальних інституціях, громаді тощо.

Соціально-педагогічна технологія – сукупність методів, прийомів та впливів, що застосовуються задля досягнення мети соціально-педагогічного розвитку; упорядкована сукупність процедур та операцій, за допомогою яких реалізується певний соціально-педагогічний проект або конкретна ідея перетворення соціальної реальності [2].

Соціальне партнерство – це система відносин його основних суб'єктів, інститутів щодо стану, умов, змісту та форм діяльності різних соціально-професійних груп, спільнот [13]. Соціальне партнерство наразі набуває важливого значення в управлінні системою соціального захисту і соціального обслуговування населення, особливо на регіональному рівні місцевого самоврядування та у об'єднаних територіальних громадах. Науковець В. Якимець акцентує увагу на синергетичності соціального партнерства, яка виникає під час поєднання різних ресурсів з боку соціальних секторів (з комерційного сектора, бізнесу, держави) при вирішенні різних соціальних проблем, у тому числі у наданні соціальних послуг населенню.

Інтегрована система надання соціальних послуг – це загальновизнаний та високо ефективний підхід до організації та надання соціальних послуг і задоволення потреб громадян [3]. Сутність інтегрованої системи полягає в узгодженні та координуванні функцій

і заходів суб'єктів різних рівнів управління, які, працюючи синхронно і узгоджено, забезпечують комплексний та економічно ефективний підхід до розв'язання проблемних ситуацій, попередження та усунення соціальних ризиків і вразливості громадянина. Соціально-педагогічні практики соціальної реабілітації в ОТГ знаходяться в структурі інтегрованої системи надання соціальних послуг в ОТГ.

Соціально-педагогічна практика – це комплексний та системний підхід у процесі соціально-педагогічної діяльності; це дія, дії, діяння; рух до результату, мети (авт.).

Звернемося до аналізу змісту і структури понять "реабілітація", "соціальна реабілітація", "соціально-педагогічна реабілітація". Сучасне розуміння реабілітації тісно пов'язане із соціальним контекстом. У даний час під *реабілітацією* розуміють як відновлення психофізичного здоров'я людини, так і її інтегрування в соціум, сприяння в набутті статусу рівноправного члена суспільства. *Соціальна реабілітація* – це система заходів, що має на меті якнайшвидше і найбільш повне відновлення здатності до соціального функціонування людей з особливими потребами, інвалідів та інших уразливих категорій населення [1].

Можна виділити кілька груп причин, в результаті яких виникає необхідність професійного втручання з метою реабілітації:

- медико-біологічні (спадкові, вроджені, набуті в процесі життєдіяльності;
- соціально-економічні, зумовлені урбанізацією, сучасними проблемами сім'ї, неправильною організацією дитячого дозвілля, впливом засобів масової інформації тощо;
- психологічні (взаємостосунки із оточенням, різний рівень здібностей, особливості темпераменту і характеру індивіда);
- педагогічні, соціально-педагогічні (наявність або відсутність систематичного виховання, запобігання виникненню негативних передумов для розвитку) [2].

Зміст та структура соціально-педагогічної реабілітації в об'єднаній територіальній громаді.

Оскільки предметом нашого дослідження є організація соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ, акцент зробимо на змісті та структурі базового поняття «соціально-педагогічна реабілітація» (рис. 2).

Соціальна-педагогічна практика реабілітації в ОТГ – це комплексний та системний підхід у процесі надання соціально-педагогічної допомоги різним соціальним групам населення в ОТГ, спрямований на відновлення морального, психічного і фізичного стану членів громади, їх соціальних функцій, приведення індивідуальної чи колективної поведінки у відповідність із загально визнаними суспільством правилами і нормами (авт.).

Соціально-педагогічна практика реабілітації в ОТГ передбачає виконання фахівцями таких професійних *функцій*: комунікативної, організаторської, діагностичної, прогностичної, посередницької, охоронно-захисної, попереджувально-профілактичної, соціально-терапевтичної, корекційно-реабілітаційної, відновлюючої тощо (*означені функції є соголосними із функціями соціально-педагогічної практики взагалі*).

Виконання вищезазначених функцій у соціально-педагогічних практиках реабілітації в ОТГ пов'язано з вирішенням фахівцем соціальної роботи, соціальним педагогом наступних *завдань*:

- соціально-педагогічна реабілітація у загальних закладах середньої освіти; у спеціальних загальноосвітніх школах, котрі потребують корекції фізичного, розумового, соціального розвитку особистості;
- соціально-педагогічна практика реабілітації у відповідних закладах охорони здоров'я дітей та молоді;
- здійснення соціально-педагогічних реабілітаційних заходів на початку появи проблеми в особистості;
- неперервність та постійність проведення соціально-педагогічних практик реабілітації;

- комплексний характер соціально-педагогічних програм реабілітації;
- індивідуальний підхід до визначення обсягу, характеру та змісту соціально-педагогічних реабілітаційних заходів [2].

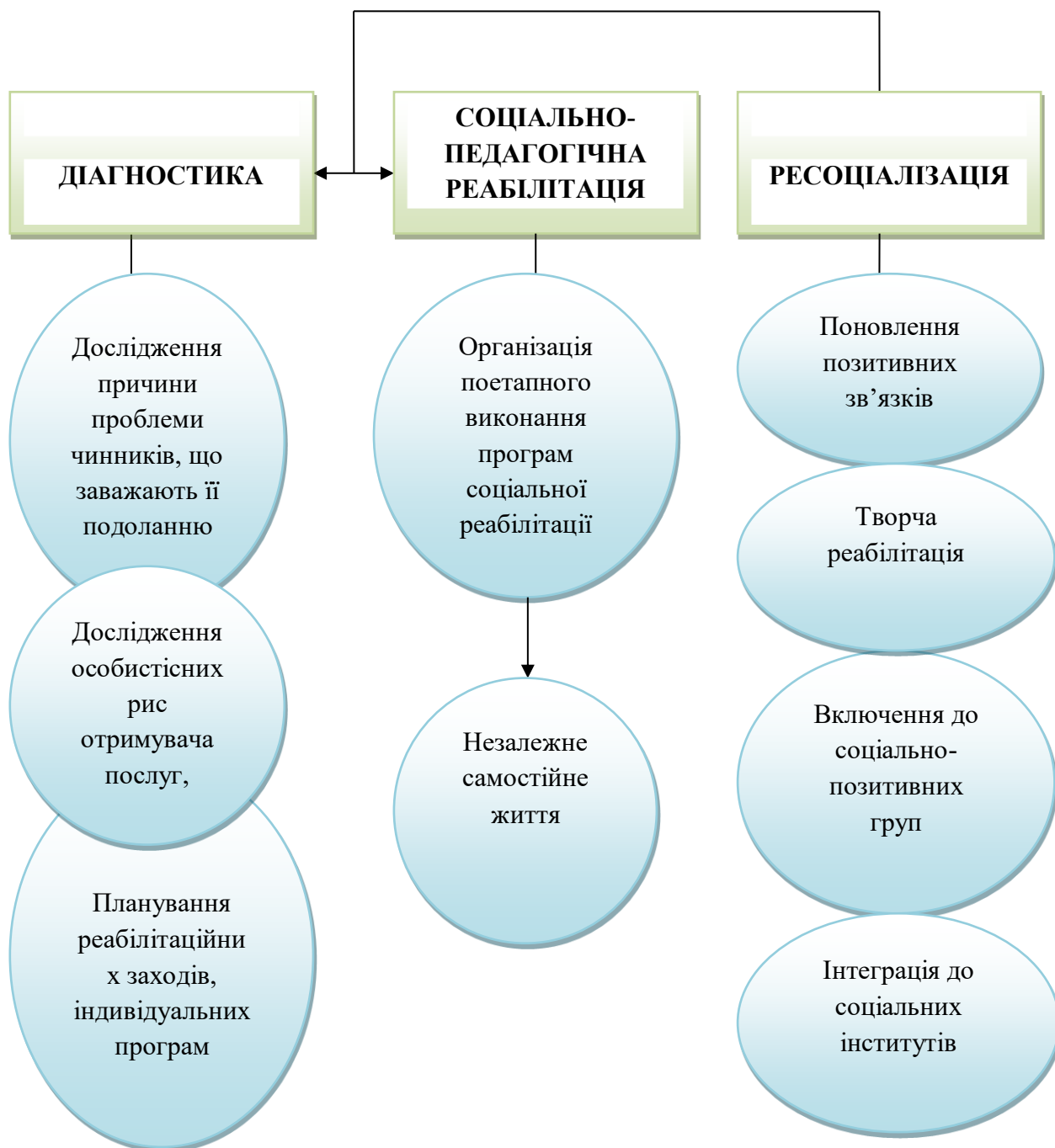


Рис. 2. Зміст та структура соціально-педагогічної реабілітації в ОТГ

До основних споживачів соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ ми відносимо наступні категорії клієнтів, соціальних груп, спільнот: внутрішньо-переміщені особ; біженці; постраждалі учасники бойових дій, сім'ї військовослужбовців, діти, особи з інвалідністю; люди похилого віку; представники етнічних і расових меншин; хворі на хронічні захворювання; особи, що вийшли з психіатричних лікарень чи місць позбавлення волі; бездомні чи ті, що проживають у скрутних умовах або шукають притулку; батьки-одинаки; самотні жінки; жінки, які утримують інших представників родини із недостатнім

матеріальним забезпеченням; довгострокові безробітні; працюючі особи літнього віку; діти трудових мігрантів тощо (авт.).

Особливістю практичної діяльності соціальних педагогів у процесі соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ є її інтеграційний і аналітичний характер, що спирається на комплекс інтеграційних та міждисциплінарних дій.

Принципами організації соціально-педагогічних практик реабілітації в ОТГ є:

- *принцип соціальної справедливості* (забезпечує попередження соціальної нерівності; створення рівних можливостей соціального захисту; надання вільного доступу до ресурсів як постачальників, так і отримувачів послуг);
- *принцип належного врядування* (передбачає рівний і повний доступ до соціальних благ усіх верств населення; належний захист прав людини; врядування для усіх і за участю всіх; прозорість прийняття рішень; підзвітність владних структур, приватного сектору і організованої громадськості перед тими, на кого впливатимуть їхні рішення і дії);
- *принцип соціального включення* (передбачає створення рівних умов соціального захисту для найбільш вразливих категорій громадян; ставлення до отримувачів послуг, як до активних суб'єктів власного життя);
- *принцип етапності* (дотримання певних етапів у проектуванні соціально-педагогічних практик реабілітації);
- *принцип диференційованості* (диференційований, адресний підхід до клієнтів соціально-педагогічних практик реабілітації);
- *принцип комплексності* (комплексний, системний, міжвідомчий, міждисциплінарний підхід у процесі реалізації соціально-педагогічних практик реабілітації);
- *принцип послідовності у проведенні реабілітаційних заходів* (дотримання послідовності, спадкоємності щодо реалізації соціально-педагогічних практик реабілітації) тощо.

Незаперечним є те, що *організація соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ* не може існувати без належної взаємодії всіх суб'єктів і об'єктів тієї чи іншої практики в соціальній роботі. Особистість у соціумі, у процесі соціалізації може бути успішною за умови взаємодії всіх чинників її самореалізації і самоствердження (рис. 1).

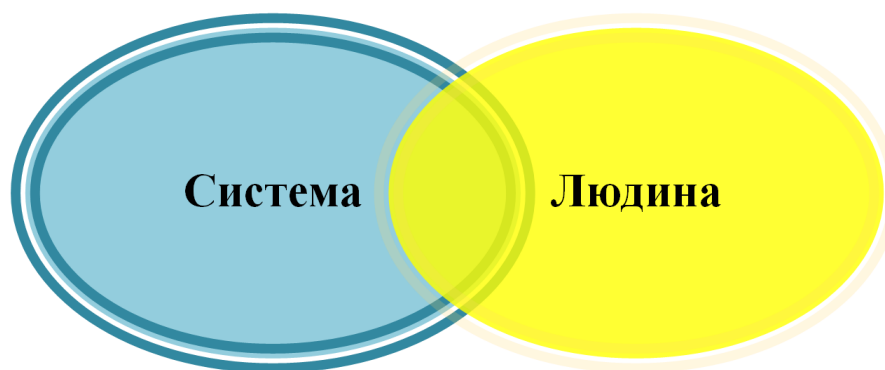


Рис. 1. Інтегрована система соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ

Варто взяти до уваги те, що світовою та вітчизняною практикою доведено, що ефективною інтеграція на рівні громад буде лише внаслідок послідовного здійснення чотирьох інтеграційних завдань і відповідно формування *моделі інтегрованої системи надання соціальних послуг в ОТГ* (рис. 2).

Відповідно, у процесі надання соціальних послуг в ОТГ наразі соціально-педагогічні практики соціальної реабілітації вмонтовуються в зазначену модель.

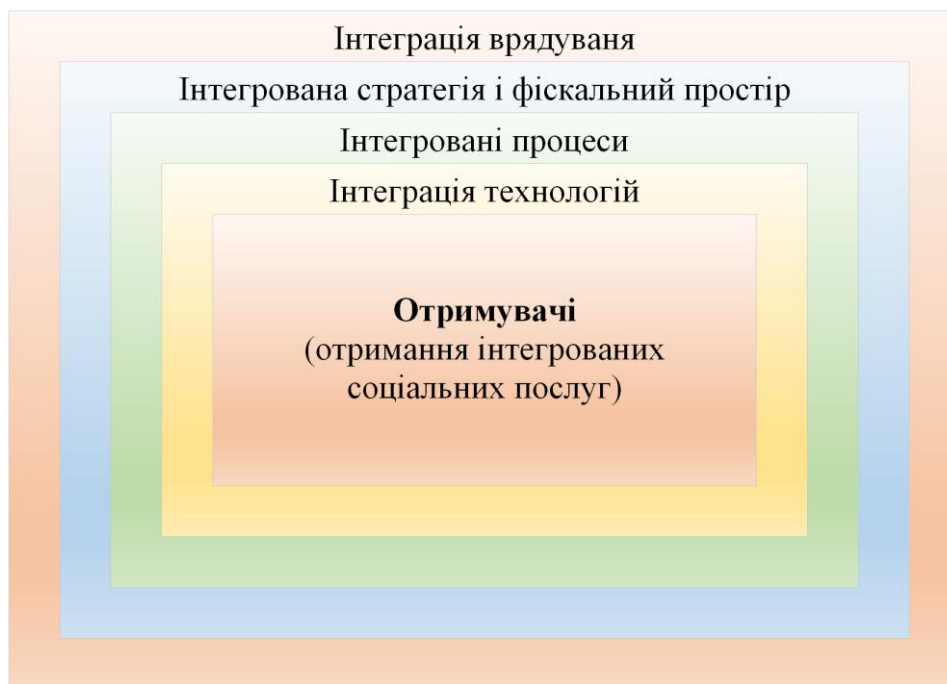


Рис. 1.2. Модель інтегрованої системи надання соціальних послуг на рівні ОТГ

Зазначимо, упровадження моделі інтегрованої системи надання соціальних послуг в ОТГ має ґрунтуватися на комплексі *принципів*, які дозволяють забезпечити *якісні управлінські рішення*, спрямовані на розвиток соціальних послуг, системність, послідовність, узгодженість дій у процесі їх надання (рис. 3).

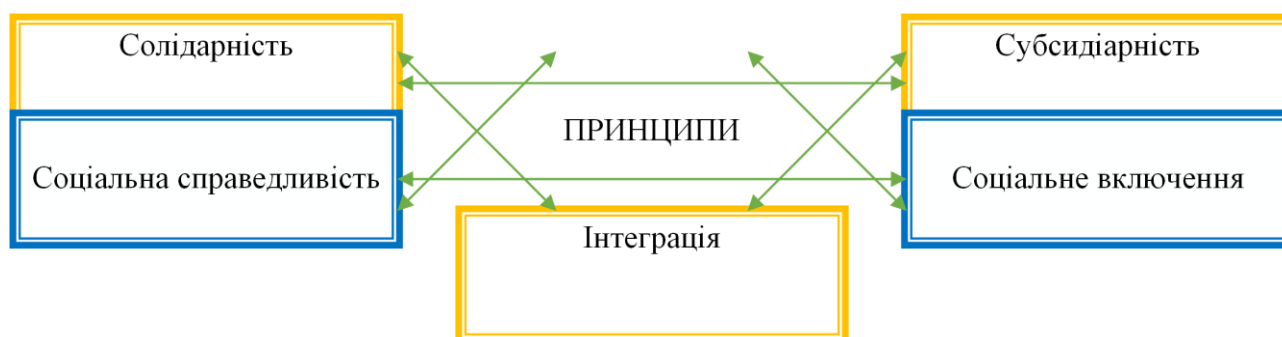


Рис. 3. Принципи формування інтегрованої системи надання соціальних послуг та якісних управлінських рішень

Відтак, з огляду на здійснений нами теоретичний аналіз практик у соціальній роботі, спостереження за освітньою та практичною діяльністю у соціальній сфері, інтерв'ювання студентів (магістрантів), майбутніх соціальних реабілітологів і соціальних педагогів впродовж 2020-2023 років пропонуємо *перелік існуючих у сучасному українському соціумі соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ*: соціально-педагогічні заходи, акції, проекти, програми, соціальні ярмарки, ворк-шопи, квести, соціальні марафони, арт-фестивалі, майстер-класи, мережа партнерства соціальних інституцій, експериментальні та молодіжні студії за інтересами, конкурси соціальних проектів, студії ідей, студії-практикуми, студії досвіду, майстерні «живих історій», відеолекторії, медіа-лекції тощо. Варто взяти до уваги, що найбільш ефективними *методами у процесі реалізації соціально-педагогічних практик реабілітації в ОТГ* є: метод проектів, метод кейс-ситуацій, метод тренінгового

навчання, метод партнерства та співробітництва, метод стимулювання громадських ініціатив, метод активізації та зростання потенціалу особистості.

Вважаємо за доцільне розгляд діяльності та співпраці з партнерами у процесі організації соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ (таблиця 1).

Таблиця 1

Партнери у процесі організації соціально-педагогічних практик реабілітації в ОТГ

Ключові партнери	Надавачі реабілітаційних послуг
Батьки, ЗВО (методичне забезпечення), громадські організації, благодійні фонди, установи культури, спортивні організації, мережа соціальних служб	Державні установи, організації громадянського суспільства, ФОП, що надають супровід, додаткові соціальні сервіси, альтернативні методики, програми корекції тощо

Слід врахувати, що реабілітаційне середовище формується досить швидко і міцно, а поява приватних центрів та різновекторних практик свідчить про те, що існує платоспроможна аудиторія, яка потребує якісних послуг. Здатність реабілітаційних центрів забезпечити бажаний рівень якості стримується низкою чинників, пов'язаних з питаннями підпорядкування і фінансування. Це призводить до того, що центри, які знаходяться в муніципальній системі, будуть більше фокусуватися на маргінальних прошарках населення. Визнана у соціальній сфері практика показує, що якість послуг, що надаються в муніципальних соціальних і медичних установах, не перевищує середній рівень. Наявність існуючих партнерів не здатне забезпечити необхідними ресурсами реабілітаційні центри так, щоб вони могли стати конкурентоспроможними. Проте, перетворення конкуренції в партнерство позитивно позначається на якості послуг, що надаються в реабілітаційних центрах, ОТГ тощо.

Варто зазначити, що *ефективність соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ визначається загалом рівнем соціалізації клієнта, його здатністю адаптуватись у суспільстві, відновити моральні, психічні стани, порушені чи втрачені індивідом суспільні зв'язки та відносини, розширити адаптивні можливості суб'єкта соціалізації, здатності бути адекватним до нових умов, управляти своїм життям, бути успішним у соціумі.*

Варто зазначити, сучасний розвиток українського суспільства характеризується як період трансформаційних процесів, що обумовлений пошуком власного шляху розвитку та зміни цінностей. Людський спосіб життя зумовлює таке існування цінностей, де найвищою постає та, яка визначає сенс життя особистості, всю мотивацію її існування. Україна як незалежна держава, що не так давно стала на самостійний шлях формування нових соціально-економічних, політичних, духовних орієнтирів, свої ідеї, мрії та сподівання значною мірою пов'язує з молоддю. Визначити цінності молоді, якими вона оперує сьогодні і які складають її внутрішній світ та формують ставлення до навколишнього світу, – ось головні напрямки роботи науковців у галузях психології, соціології, педагогіки.

Однією з актуальних проблем сучасної психологічної науки є проблема ціннісних орієнтацій молоді. Ця тема достатньо складна, включає дослідження ряду аспектів, а саме: вікові психологічні особливості молоді, соціологічні проблеми освіти і виховання, вплив колективу, сім'ї та інше. Нажаль, сьогодні неможливо віднайти таку людину, у якої є все і якій би нічого не було б потрібно для свого життя.

В “епоху змін” на теренах нашої країни і дітям, і батькам доводиться постійно пристосовуватися до швидкої зміни правил та переоцінки цінностей в нових умовах соціального життя. Ціннісні орієнтації формуються в процесі засвоєння людиною певного

соціального досвіду і проявляються в її переконаннях, інтересах. Молоді, в тому числі студентській, належить особлива роль у суспільстві, адже саме її представники сьогодні – це керівники держав, урядів, науковці, економісти, юристи – те покоління, яке буде творити історію завтра. І тому від того, якими є цінності і ціннісні орієнтації сучасної молоді, залежить її майбутнє і майбутнє суспільства в цілому.

До вивчення поняття “цінність”, а згодом і “ціннісні орієнтації” вчені звернулися ще в ХХ ст. Соціологи розглядали його як соціальну настанову, що регулює поведінку індивіда.

Згодом до вивчення цінностей долучилися дослідники і з інших галузей знання: філософії, психології, педагогіки, політології, соціальної психології. Дане питання не залишилося без уваги у працях науковців, серед яких І. Бех, М. Головатий, Г. Дубчак, В. Козаков, М. Пірен, А. Вебер, М. Рокич, М. Савчин, П. Таланчук, В. Хмелько та ін.

Ціннісні орієнтації, потреби молоді в цілому визначають власні життєві плани, які з часом ними уточнюються і перебудовуються. Планування життя молоддю не можливе без певних мотивів, якими керуються молоді люди. Ці мотиви, як і життєві плани в цілому в різних соціально-професійних і вікових груп молоді різні, вони змінюються із плином часу, зміною умов життя, місця життя, обставин. Життєві плани молодих людей пов’язані із прагненням зайняти певне соціальне становище, яке дозволить індивіду самореалізовуватися як соціальному суб’єкту.

Серед провідних чинників, що здійснюють вплив на формування ціннісних орієнтацій молодих людей, учені виділяють такі: сімейне виховання; освітнє середовище; ЗМІ, в тому числі інтернет-технології; група однолітків, лідерів, які наслідують один одного і до думки яких прислухаються.

Зазначимо, сім’я, родина – найвища цінність на Землі, яка робить життя кожної людини щасливим, повноцінним, плідним. Сім’я – це справжній університет людських відносин, в якому людина росте, розвивається і вдосконалюється, тому ще в давнину вважали: “Сильна сім’я – сильна держава”.

Процес становлення соціальної зрілості молоді, її життєвий вибір відбуваються у всіх основних сферах життєдіяльності особи, реалізуючись за допомогою навчання і виховання, засвоєння і перетворення досвіду старших поколінь. Основними соціально-психологічними регуляторами цього процесу й водночас показниками становища молоді в суспільстві виступають ціннісні орієнтації, соціальні норми і установки.

Цінності – це те, що для людей є найвищим і до чого можна ставитися з пошаною, визнанням. Це також певні ідеї, завдяки яким люди задовольняють свої інтереси і потреби. Що стосується ціннісних орієнтацій, то вони є частиною системи оцінок і відношень особистості, надають змісту і напрямку особистісним позиціям, поведінці, вчинкам. Система ціннісних орієнтацій становить внутрішню основу ставлення особистості до дійсності.

Соціальні норми – загальновизнані правила, зразки поведінки, що забезпечують впорядкованість, стійкість і стабільність соціальної взаємодії індивідів і груп.

Людина визначається із своїм місцем у соціумі, коли обирає варіант прийняття соціальних норм. Слід вважати, що нормативна поведінка має розглядатися як соціальна установка особистості. Враховуючи роль соціуму у формуванні соціальних установок, можна відзначити основні соціальні інститути, які беруть участь у формуванні соціальної поведінки особистості. Це, насамперед, інститут сім’ї, інститути освіти, релігії, культури, права.

Соціальна установка – це важливий психологічний механізм, включення індивіда в соціальну систему. Соціологічні дослідження ціннісних орієнтацій студентської молоді переконують, що у свідомості сучасної молоді формується тип особистості, характерний для західного суспільства – особистості, яка насамперед цінує себе і вважає, що її діяльність, успіх у житті залежать саме від неї. З одного боку, це непогано, адже орієнтація на власні сили, розум, здібності при досягненні життєвих цілей вимагає роботи над собою, наполегливого оволодіння знаннями. Утім найголовніше, щоб при виконанні цих завдань не формувалась людина-егоїст, яка зможе переступити через усе заради досягнення своєї мети. Від того, наскільки вивчений світ цінностей сучасної молоді, її установки, життєві плани,

багато в чому залежить ефективність заходів, які розробляються в галузі освіти, в сфері праці й зайнятості.

Варто актуалізувати, що людство зіткнулося з тим, що світ став дуже складним, складність дуже швидко наростає. Жити в прискореному темпі означає випробовувати на собі дію безперервних змін. Неконтрольоване прискорення змін у науці, техніці та соціального життя підриває сили індивіда, необхідні для прийняття розумних, компетентних рішень, які стосуються його власної долі [19].

Молодь – частина різних класів і соціальних верств, націй, вона їх продукт і засіб їх відтворення, яке передбачає соціологічний підхід. Як носій величезного інтелектуального потенціалу, особливих здібностей до творчості (підвищені чуттєвість, сприйняття, образність мислення), молодь – прискорювач впровадження в практику нових ідей, ініціатив, нових форм життя. Цінність молодості в сучасному світі збільшується і в зв'язку з розширенням термінів освіти, професійної підготовки, необхідної в умовах науково-технічної революції. У молодості людина легко набуває основні знання, вміння і навички. Вона здійснює свою життєдіяльність на основі базових цінностей і ціннісних орієнтацій. Психологічний стан людини в стабільному суспільстві в основному залежить від того, наскільки його поведінка відповідає соціальним вимогам.

Основою формування світогляду молодої людини є соціальні цінності – узагальнені уявлення про мету і норми поведінки. Ціннісні орієнтації молоді формуються в процесі соціалізації під час засвоєння нових знань та соціально-психологічного досвіду і виявляються у цілях, інтересах, переконаннях, спілкуванні і діяльності особистості. Реалізуються вони у процесі життєдіяльності та підтверджуються або відкидаються життєвим досвідом. Чинники, які опосередковують вплив соціального середовища на формування і трансформацію ціннісних орієнтацій студентів, досить різноманітні. Це – соціально-психологічний клімат у студентській групі, до якої належить конкретна особа; родинне оточення з його традиціями; освіта і культурні надбання суспільства; релігійні переконання та комплекс інших умов, що впливають на особистість, та ін.

Сформувавши свою ціннісну картину світу, людина зберігає її незмінною впродовж усього життя. Формується вона переважно на етапі соціалізації індивіда, що передуює періоду зрілості. Надалі система цінностей людини змінюється лише в кризові періоди. Це стосується здебільшого структури цінностей і відображає зміни пріоритетів, внаслідок чого одні цінності стають більш значущими, інші – поступаються їм місцем.

Сьогодні процес соціалізації молоді ускладнюється переоцінкою традицій, норм і цінностей. Якщо раніше молодь спиралася на досвід попередніх поколінь, то тепер їй доводиться творити новий соціальний досвід, покладаючись переважно на себе. Для багатьох студентів основними цінностями є “знайти себе в житті”, “бути людиною”, “досягти матеріального достатку” тощо.

Відтак, в процесі життя відбувається засвоєння соціального досвіду та його “перерозподіл” до рівня особистісних установок і орієнтацій, тобто, особистість набуває певної свободи у виборі тих чи інших цінностей відповідно до власних задатків і нахилів, а також завдяки регулятивному впливу середовища. Від того, які цінності будуть сформовані у молоді сьогодні, а також наскільки, вони будуть готові до нового типу соціальних відносин, залежать шлях і перспективи розвитку нашого суспільства.

У процесі роботи над означеною науковою проблемою використано наступні методи: спостереження – це цілеспрямоване, організоване і певним чином фіксоване сприйняття досліджуваного об'єкта; опитування – це метод збору первинної інформації, заснований на безпосередньому (розмова, інтерв'ю) чи опосередкованому (анкета) взаємодії психолога і опитуваного. Застосовуючи цей метод дослідник не контактує з опитуваними. За допомогою запитальника можна зібрати за короткий термін дані від великої кількості людей; бесіда – це метод отримання інформації на основі вербальної (словесної) комунікації. Бесіда, зазвичай, не обмежена в часі та, часто, важко вкладається в задане русло тому вимагає особливої чуйності й гнучкості, вміння слухати і водночас вести її по заданому плану, розумітися на

емоційних станах співрозмовника, реагуючи на їх зміни, фіксувати зовнішні прояви (жести, міміку), бачити підтекст спілкування. Тут велику роль грає вступне слово, і перші питання дослідника, які мають викликати в опитуваного довіру і бажання співпрацювати. Рекомендується починати розмову з нейтральних питань, спираючись на передбачену двосторонню згоду.

Теоретичний аналіз, здійснений у процесі проведеного дослідження, актуалізував такий достатньо важливий життєвий конструкт особистості, як життєстійкість. Суб'єктами дослідницького процесу визначено молодь, зокрема здобувачів вищої освіти в освітньому середовищі сучасних закладів освіти.

Варто зазначити, що за роки навчання в університеті життєстійкість здобувачів вищої освіти детермінована певними особистісними цілями, намірами, життєвими поглядами: життєва мета, задоволеність самореалізацією в житті, здатність самостійно здійснювати контроль подій особистого життя та відповідати за результати діяльності, спроможністю успішно вибудовувати індивідуальну траєкторію розвитку.

Зауважимо, немає такого середовища, де стрес і емоційне благополуччя були б більш важливішими, ніж у війську, зокрема й у військових навчальних закладах. Ці фактори відіграють надзвичайно важливу роль у визначенні пріоритетних особистісних якостей, якості здоров'я майбутніх військових та намірів щодо формування кадрового резерву. Крім напруженого повсякденного життя в армії, наслідки, пов'язані з досвідом стресу, непередбачених викликів нерідко поширюються також і на інститут сім'ї. Проте, незважаючи на важливість означеного і цілеспрямовані зусилля дослідників, які працюють у цьому напрямку, повністю охопити сутність і зміст життєстійкості, як важливої особистісної якості, наразі, ще не вдається. Зокрема, вивчення емоцій і самопочуття у військовому контексті за своєю суттю є складним процесом через низку факторів, які, в свою чергу, є предметом сучасних наукових досліджень.

Далі розглянемо аналіз ресурсів соціального благополуччя особистості. Виділяють чотири форми ресурсів. До них відносять: фізіологічні характеристики (здоров'я, благополуччя, відсутність фізичних недоліків та ін.), психологічні риси (самооцінка, впевненість, почуття контролю та ін.), когнітивні властивості (здатність до навчання, переконання та ін.), соціальна підтримка та фінансове благополуччя. С. Хобфолл розділяє середовищні та особистісні ресурси. До них вчений відносить: матеріальні об'єкти (дохід, житло, транспорт і т.д.), нематеріальні (бажання та цілі), зовнішні (соціальна підтримка, статус, друзі, робота), внутрішні (самоповага, професійні навички, оптимізм, життєві цінності, віру), психічні та фізичні стани, вольові, емоційні та енергетичні характеристики, які є необхідними (прямо чи посередньо) для подолання складних життєвих ситуацій чи слугують засобом досягнення значущих цілей.

Згідно принципу «консервації ресурсів», людина здобуває, зберігає, відновлює, примножує та перерозподіляє ресурси відповідно своїх цілей. За допомогою такого розподілу ресурсів людина має можливість адаптуватись до варіативного ряду умов життя. Втрата ж ресурсів розглядається як первинний механізм, що запускає стресову реакцію, яка спричиняє втрату соціального благополуччя, негативно позначається на загальному стані здоров'я особистості.

Варто зазначити, що армія – це організаційна структура, соціальна інституція, яка здебільшого характеризується достатньо стійкою позицією щодо демонстрації емоцій, низького рівня життєстійкості, визнання особистісної неспроможності у виконанні тих чи інших завдань. Крім того, важливим є врахування того факту, що військовослужбовці постійно змінюються в бойовому середовищі, що впливає на їхнє емоційне благополуччя, велику кількість сегментів, які сприяють посиленню стресу та загальному самопочуттю.

За результатами теоретичного аналізу доцільною є позиція, що життєстійкість особистості є захисним фактором професійної та особистісної реалізації кожної людини, особливо, військовослужбовців.

У процесі дослідження ми взяли до уваги те, що достатньо велика кількість особистісних характеристик, соголосних із життестійкістю особистості (емоційний інтелект, критичне мислення, індивідуальна траєкторія розвитку) наразі залишаються відносно недослідженими. Можливо, достатньо перспективними, у контексті означеного, можуть бути напрямки наукових досліджень, спрямовані на підвищення емоційного благополуччя та розвиток стійкості до стресу.

Незважаючи на те, що більшість тренінгів розвитку життестійкості доводять свою ефективність, їхній вплив на емоційне благополуччя та результати здоров'я, як правило, є недостатньо переконливим.

Зазначимо, військові, які проходять строкову службу, демонструють більш стійкий зв'язок захисними особистісними факторами та наслідками стресу. Відтак, міжнародні дослідження, що порівнюють різні військові інституції та їхній вплив на стрес, самопочуття, рівень життестійкості є однозначно виправданими.

Проблеми формування емоційного благополуччя та подолання стресу в сучасній армії є різновекторними і досить складними. Важливість цієї проблеми є наразі незаперечною актуалізованою для науки, теорії і освітньої практики. Означений контекст відіграє важливу роль у житті мільйонів людей, як прямо, так і опосередковано. Відповідно, науковці, дослідники, теректики, практики активно працюють над тим, щоб краще зрозуміти ці явища, задокументувати їхні наслідки та працювати над покращенням якості життя і професійної діяльності військовослужбовців. Незаперечно важливим означене є у професійній підготовці курсантів, здобувачів вищої освіти Військового інституту Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

В контексті досліджень проведеного дослідження знаходиться благополуччя не лише курсантів військових освітніх закладів, а і в цілому, здобувачів вищої освіти. Загальноприйнятим є те, задоволення від життя нерозривно пов'язані з благополуччям кожної людини.

Чому благополуччя є важливим для здобувачів вищої освіти? Перш за все тому, що добробут і академічні успіхи знаходяться у постійній взаємодії. Відтак, освітні заклади мають бути місцем, де благополуччя кожної особистості має бути пріоритетом.

Виокремимо ряд аспектів, які сприяють благополуччю сучасних здобувачів вищої освіти: ціннісні орієнтації; якісні освітні послуги; важлива та значуща діяльність в освітньому просторі; володіння почуттям емоційного контролю; орієнтація на успіх; вміння будувати дієву індивідуальну траєкторію особистісного розвитку; причетність до справ освітньої спільноти; психологічне благополуччя; критичне мислення.

Варто взяти до уваги позицію науковців, теоретиків та практиків про те, що благополуччя здобувача вищої військової освіти – це стан здатності до пізнання власного потенціалу, спроможність до подолання життєвих труднощів, творча та продуктивна робота заради спільноти, успішної професійної самореалізації.

Університетське освітнє середовище забезпечує безпечні, комфортні умови навчання, що сприяють формуванню життестійкості здобувачів вищої військової освіти. Відтак, через освітній процес здобувачі вищої військової освіти визначають життєві орієнтири, формують та розвивають цінності, готуються до успішного професійного та життєвого самоствердження.

Доцільно зробити акцент на емоційному благополуччі здобувачів вищої військової освіти, що передбачає пізнання себе та здатність протидіяти життєвим негараздам та проблемам. Університетське освітнє середовище виступає місцем підтримки емоційного благополуччя здобувачів вищої освіти, надаючи їм ресурси та можливості для розвитку власної життестійкості, пропонуючи тренінгові заняття з підвищення власної обізнаності та включення емоційного розвитку до освітніх програм, що допомагає покращенню їхнього загального емоційного стану. Академічна успішність здобувачів вищої військової освіти пов'язана з навичками комунікативної компетентності, ораторської майстерності, що також

сприяє емоційному благополуччю та соціально-психологічному здоров'ю, як пріоритетним складникам життєстійкості кожного.

Незаперечно важливим є фізичне благополуччя здобувачів вищої військової освіти, яке є сприятливим фактором щодо формування та забезпечення здоров'я шляхом заохочення до фізичної активності та створення сприятливого, комфортного освітнього середовища.

Проведені дослідження посилюють позицію про те, що сучасні здобувачі вищої військової освіти, які успішно навчаються, постійно розширюють та розвивають власні можливості, мають стійку внутрішню мотивацію до якісної освіти та успішної побудови індивідуальної траєкторії розвитку є орієнтованими на постійний розвиток особистісної життєстійкості, що, в свою чергу, суттєво впливає на загальне благополуччя кожного. Соціальна інтеграція допомагає здобувачам вищої військової освіти ефективно взаємодіяти у сучасному соціумі та знаходити дієві відповіді на виклики часу.

Аналіз наукової літератури дозволяє стверджувати, що поняття життєстійкості», що складається з двох слів «життя» і «стійкість»; визначені критерії та показники життєстійкості через аналіз філософських робіт гуманістичного та екзистенційного напрямків, починаючи з античних часів до нашого часу, тобто враховуючи генезис розвитку проблеми дослідження життєстійкості.

Аналіз філософської літератури показує, що життя в термінологічному значенні розглядається як вища форма існування матерії, яка виникла в процесі її розвитку.

Відтак, проблема життєстійкості у філософії така ж вічна, як і буття людини: вона набуває сенсу свого існування, досягаючи його через осмислення власного, особистісного буття, постійно вдосконалюючи власну особистість, розвиваючи свій інтелект.

Варто зазначити, існують різні підходи до інтерпретації ідеї життєстійкості у філософії, а пріоритетним складником теоретичні передумови, зорієнтовані на осмислення даного поняття. Розуміння та аналіз поняття життєстійкості стає можливим при розгляді проблеми людини у світі, її свободи, творчості, розвитку та саморозвитку, мотивів її дій та вчинків, ціннісних установок та самооцінки. Філософська думка замикається на категорії, що називається феноменом людини, на проблемах її виживання у світі, де царюють добро і зло. Життєстійкість у філософії представляється як гармонійний та універсальний розвиток цілого комплексу людських здібностей як основа постійної напруги та пошуку особистості в самовдосконаленні з метою, щоб гідно жити та вистояти у періоди кризових та критичних ситуацій у світі.

Керуючись цим твердженням, ми розглядаємо аспекти проблеми людини, які відповідають ідеї напряму нашого пошуку, – побачити джерела життєстійкості в існуванні особистості, що адекватно належить їй, сприяють об'єктивному оцінюванню власні можливості

Зауважимо, що така здатність, яка є однією з ознак життєстійкості особистості, дозволяє їй не розчинитись у навколишньому середовищі, а внести до неї своє, нове, творче, реалізувати свої плани і, більше того, накладає на людину «повну відповідальність за існування». Зрозуміло, що оволодіння своїм власним внутрішнім світом виявляє, що людина має якості життєстійкості.

Варто взяти до уваги те, що ще у часи античності у філософських працях проблема стійкості людини перед життєвими труднощами була особливо значущою та дуже актуальною.

У сучасній психології дослідження питань, що належать до розвитку можливостей людини розвивати психологічні здібності у важких ситуаціях, і більше того, самостверджуватись, як особистість у найнесприятливіших обставинах життя, орієнтуються на вивчення стресостійкості, суб'єктності, життєвих світів особистості. Введене поняття життєстійкості Сьюзен Кобейса і Сальваторе Мадді перебуває на перетині теоретичних поглядів екзистенційної психології та прикладної галузі психології стресу та його подолання. Термін *hardiness*, введений С. Мадді, С. Кобейса, у перекладі з англійської означає «міцність, витривалість». Життєздатність – це свого роду ступінь пристосованості людини до життя,

різких ситуацій, здатних викликати певні коливання в звичних умовах життєдіяльності людини. Життєздатність є проявом стійкості, оптимізму, мобільності, уміння адаптуватися в нових життєвих умовах, є здатністю та вмінням зберігати здоров'я та позитивне настрій, відповідно до національної культури, продовжувати свій рід, зберігати протягом усього життя інтерес до неї. Життєздатність ще існує як назва «живучість», хоча цей термін несе за собою безпосередній біофізичний зміст, ніж соціальний чи психологічний. Також є таке поняття як «життєвість». Воно несе у собі сенс біологічний, що свідчить про стан популяції особин, їх розвиток як стан якісний і кількісний. Але, незважаючи на це і «життєвість» як визначення розширила межі його застосування: вона стала визначати і нести за собою як визначення значущість ідей та вчинків у житті суспільства на даний момент існування, і, якщо бути точніше розширила дію як прийняття життєво важливих рішень та життєвість відкриттів. Життєздатність сприймається як більш ємний і широкий термін, ніж життєстійкість, оскільки присутність цієї якості в людини та її прояв, властиво - людині, а життєстійкість вже несе свій розвиток як особистісний утворення на певному етапі онтогенезу. Життєтворчість - це практика особистісно-орієнтована на розвиток та корекції відносин зі світом. Вона тісно пов'язана з глобальністю розширення світу та розширенням життєвих відносин. З практичної точки зору – життєтворчість може бути взаємопов'язана з певними аспектами у розвитку та прояві життєстійкості.

Дослідження С. Мадді та С. Кобейса свідчать про те, що життєстійкість – це характеристика особистості, яка є складовою психічного здоров'я людини, що відображає три важливі життєві складові: включеність, контроль та прийняття ризику.

Перший компонент – це включеність, який передбачає, активність особистості і орієнтує на те, що бути в центрі подій завжди є кориснішим, ніж бути пасивним спостерігачем, особливо, з огляду на супротив стресам. Людина, яка діє і налаштована на те, щоб бути активною, краще захищена від стресу, ніж та, яка знаходиться в стані постійного очікування.

Другий компонент – це контроль, що передбачає постійне здійснення оцінки будь-яких дій особистості. В іншому випадку, відмовляючись від спроб контролювати будь-що, особистість може потрапити у непередбачувані життєві ситуації.

Третій компонент життєстійкості – «прийняття ризику». Це готовність діяти без гарантії успіху. Варто взяти до уваги, що люди, які не наважуються діяти, не маючи повних гарантій, що все буде добре, виявляються набагато вразливішими перед стресами, ніж ті, хто готовий почати діяти, приймаючи невизначеність.

Всі ці риси є стійкими особистісними характеристиками, які можна формувати, розвивати упродовж життя.

Варто акцентувати увагу на тому, що у сучасній соціально-педагогічній діяльності є достатня кількість дієвих практик, які містять відповідні психо-діагностичні методи, зокрема, тренінги життєстійкості, що уможливлюють визначення особистісних характеристик та їх вдосконалення.

Феномен життєстійкості у вітчизняній науці розглядається через мобілізацію внутрішніх сил, прагнення людини до реалізації своєї сутності, зміни себе та навколишньої дійсності. У педагогічній практиці слід спиратися на усвідомлення власних hardiness-якостей, що розвиваються, які навчаються у розкритті ресурсу особистості за допомогою технологій психолого-педагогічної підтримки та супроводу індивідуальних освітніх програм. Це потребує об'єднання зусиль керівників, педагогів, психологів, тьюторів та спеціалістів освітньої сфери, батьків у комплексному вирішенні гострої проблеми підвищення життєстійкості особистості, особливо в освітньому середовищі.

Загалом із педагогічних позицій життєстійкість слід розглядати як перманентний розвиток здатності особистості протистояти важким ситуаціям, безперервний процес самовдосконалення, спрямований на подолання критичних моментів та впливів руйнівних факторів життя.

Висновки

Таким чином, дослідження та аналіз соціальної роботи в ОТГ, зокрема, соціально-педагогічних практик соціальної реабілітації в ОТГ (вітчизняний і зарубіжний досвід) дає підстави говорити про різновекторність означеного виду надання соціальних послуг населенню, наявність ряду проблем у теорії і практиці заявленої проблеми та широкого спектру ресурсів у процесі надання інтегрованих соціальних послуг в ОТГ, зокрема, і послуг соціальної реабілітації відповідно до викликів часу.

Література:

1. Андрійчук І. П. Теоретичні засади дослідження смислових життєвих орієнтацій в юнацькому віці // Ціннісні орієнтири в сучасному світі: теоретичний аналіз та практичний досвід : збірник тез III Міжнародної науково-практичної конференції (13-14 травня 2021 р., м. Тернопіль). – Тернопіль : Вектор, 2021. – С. 48–51.
2. Бліхар, В., Католик, Г., Католик, Б. (2022). Цінності: поняття, структура та підходи у контексті сучасних військових екзистенцій. Вісник Львівського університету. Серія психологічні науки, 13, 11–20. Взято з http://psy-visnyk.lnu.lviv.ua/archive/13_2022/2.pdf Закон України «Про соціальні послуги» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2671-19#Text>.
3. Енциклопедія освіти. Гол. ред. Академік НАН і НАПН України В.Г. Кремень. – Київ: Юрінком Інтер, 2008. – 1037 с.
4. Енциклопедія для фахівців соціальної сфери. За заг. ред. проф. І. Д. Звереві. – Київ, Сімферополь: Універсум, 2012.— 536 с.
5. Ільчук Л. І. Розвиток системи інтегрованих соціальних послуг в умовах децентралізації (на прикладі об'єднаних територіальних громад) // Соціально-трудові відносини: теорія та практика. 2018. № 1. С. 114–121.
6. Семигіна Т. Соціальні послуги у територіальних громадах України: інновації правового регулювання. Вісник АПСВТ, 2019, № 4, С. 65-75, DOI 10.33287/11221.
7. Семигіна Т. В. Муніципальна реформа і соціальні послуги у громадах: яку модель обрати? // Муніципальна реформа в контексті євроінтеграції України: позиція влади, науковців, профспілок та громадськості: Тези доповідей II щорічної Всеукр. наук.-практ. конф. Київ: ВІ ЕН ЕЙ ПРЕС, 2018. С. 235-238
8. Семигіна Т.В. Сучасна соціальна робота: чи виправдане стирання меж? // Перспективи розвитку соціальної педагогіки в Україні: Матеріали круглого столу (24 травня 2018 року, Київ) / за ред. О.В. Чуйко. Київ: КНУ імені Тараса Шевченка, 2018. С. 84-89
9. Слосанська Г. І. Ролі фахівця із соціальної роботи в територіальній громаді. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: «Педагогіка. Соціальна робота»*. 2017. Випуск 1 (40). С. 265-268.
10. Солохина Т.А. Психосоциальная реабилитация: современный подход [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://familymh.ru/lectio_f12 – Загол. з екрану. – Мова рос.
11. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации / [Р.М. Войтенко и др.]; под ред. М.В. Коробова, В.Г. Помникова. – СПб.: Гиппократ, 2005. – 853 с.
12. Чернуха Н. Соціально-педагогічна робота в Україні: становлення, реалії і перспективи. *Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. Соціальна робота*. № 1 (5). 2019. С. 37-40.
13. Чуйко О. Місія і роль соціального педагога в розбудові освітнього середовища закладу освіти. *Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. Соціальна робота*. № 1 (5). 2019. С. 41-46.
14. Якимец В.Н. Межсекторное социальное партнерство (государство – бизнес – некоммерческие организации). М.: ГУУ. 2002. 80 с.
15. Snaaen R.A. Psychosocial Rehabilitation: Toward a Definition // *Psychosocial Rehabilitation Journal* / Snaaen R.A. – 1988. – P.61-77.
16. Deleu G.M. Les grands principes de la réhabilitation psychosociale / G.M Deleu. – Socrate Réhabilitation, 2004. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.espace-socrate.com/index.php/tous-les-articles/2-non-categorise/43-lesgrands-principes-de-la-rehabilitation-psychosociale>.– Загол. з екрану. – Мова фр.
17. Dubuis J. La réhabilitation: une problématique mondiale // *L'information psychiatrique* / J. Dubuis.– 2006/4. – Volume 82. – P. 321-330.

18. Heim N. Coping und Adaptivitat: Gibt es geeignetes oder ungeeignetes Goping? // Psychotherapie und Medizinische Psychologie / N. Heim. – 1988. – № 38. – P. 64.
19. The Role of the Social Worker in the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.gov.scot/resource/doc/47121/0020821.pdf – Загол. з екрану. – Мова англ.
20. Witte W. Einführung in die Rehabilitationspsychologie (bearbeitet und herausgeg R. Brackhane) / W.Witte. – Bonn: Huber, 1988. – P. 121.

5. MANUFACTURE AND CLINICAL APPLICATION OF AUTOLOGOUS STEM CELLS FOR TREATMENT OF CHRONIC LOWER-LIMB ISCHEMIA

Viktor Chernyak

Director of the University Clinic of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

ВИГОТОВЛЕННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АУТОЛОГІЧНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Віктор Черняк

Директор університетської клініки Київського Національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Вступ

Захворювання периферичних артерій (ЗПА / PAD) пов'язані з такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, літній вік та паління тютюну / куріння [4], і вони більш поширені у діабетиків через метаболічні зміни, а також прогресування системного запалення, ендотеліальну дисфункцію або порушення ангиогенезу [5–8]. Критична ішемія кінцівок (КІК / CLI) є найважчою формою захворювання периферичних артерій, поширеним проявом атеросклерозу та інших судинних уражень, які дають блокаду основних магістральних артерій, включаючи порушення церебрального та коронарного кровопостачання [1], ЗПА частіше зустрічається в нижніх кінцівках, ніж у верхніх [2]. Щорічна захворюваність CLI орієнтовно складає 0,35 %, а середня поширеність – 1,33 %, уражуючи 500–1000 осіб на 1 мільйон населення у Європі та Сполучених Штатах [9]. Пацієнти з CLI оцінюються на основі клінічних критеріїв дистанції ходьби, трофічних змін, больового синдрому і гемодинамічних параметрів (як-то: реєстрації об'єму пульсу, величин тиску в гомілках і пальцях ніг, болю в стані спокою та втрати маси тканин кінцівки) [10–12], прийнятих у міжнародних узгоджених рекомендаціях щодо PAD. Більшість пацієнтів з CLI потребують ревазуляризаційних втручань, таких як шунтування або ангиопластика. За останні десятиліття і на сьогодні спостерігається значне вдосконалення методів і пристроїв, що застосовуються (кріопластика, стент-трансплантати, балони або стенти з лікувальним покриттям тощо). Тим не менш, відсоток пацієнтів, які підходять для цих операцій, не перевищує 45 % через проблеми, пов'язані з хірургічним втручанням, та важку супутню патологію. Крім того, пацієнтам, які піддаються хірургічному втручання, іноді потрібна невідкладна ампутація [13]. Рівень ампутації є неприйнятно високим і зазвичай перевищує 15–20 % протягом 1 року та може змінюватися залежно від наявності супутніх захворювань [14], таких як цукровий діабет (ЦД), що підвищує цей показник до 50 % [15]. Для покращення результатів лікування необхідно розробити нові, достовірно ефективніші методи терапії ХКІНК. Розв'язання цієї проблеми сприятиме підвищенню ефективності надання допомоги таким хворим в Україні. Актуальність даної проблеми обумовлена також забезпеченням права пацієнтів на якісну медичну допомогу шляхом отримання реципієнтами для трансплантації безпечних та якісних препаратів мезенхімальних аутологічних стовбурових клітин (МАСК). З огляду на те, що ангиогенез і васкулогенез є терапевтичними стратегіями

постнатальної неоваскуляризації, ендогенне утворення нових кровоносних судин і мікросудинний ангиогенез є важливими механізмами самозахисту, коли тканина піддається сильній ішемії [16]. Однак ці механізми: формування ендогенних колатеральних судин з капілярним ангиогенезом в основному опосередковані проліферацією та міграцією ендотеліальних клітин після вивчення модуляції коронарного кровотоку у людей, опосередкованого ендотелієм, впливу віку, атеросклерозу, гіперхолестеринемії та гіпертонії, як визначено, перешкоджаються супутніми захворюваннями, таким як цукровий діабет, куріння, гіперхолестеринемія тощо [17]. Нерідко трапляються випадки, коли пацієнти з ЦД втрачають деякі частини своїх кінцівок після важкої обструктивної хвороби периферичних артерій через недостатній розвиток колатеральних судин і ангиогенезу. Таким чином, варіант лікування під назвою "терапевтичний ангиогенез" є важливою стратегією порятунку тканин від критичних ішемічних станів [16].

З огляду на це, найбільшу перспективу безпечного використання мають дорослі стовбурові клітини, зокрема мезенхімальні стовбурові клітини. Як відомо, стовбурові клітини наділені властивостями самовідновлення і мають мультилінійний потенціал до диференціювання, що робить їх привабливим інструментом клітинної терапії в клініці. Однак через багато етичних та правових обмежень, клінічний розвиток та прогрес терапії стовбуровими клітинами був відносно повільним. Власні стовбурові клітини дорослого організму звільняються від вищезазначених етичних і законодавчих обмежень, володіючи при цьому чудовими регенеративними властивостями, тому терапевтичне використання стовбурових клітин дорослого організму є безпечнішим, ніж плюрипотентних клітин, наприклад ембріональних або індукованих плюрипотентних. Дослідження показали, що терапія стовбуровими клітинами стає однією з нових стратегій лікування кількох рефрактерних станів і захворювань, для яких не існує надійного способу лікування, включаючи хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок (ХКІНК) у випадках відсутності можливостей хірургічної корекції, і МАСК може стати наразі останньою терапією відчаю.

Нами проаналізовано джерела вітчизняної та зарубіжної рецензованої наукової медичної інформації з питань терапевтичного застосування мезенхімальних стовбурових клітин. Характерною особливістю цих даних було те, що вони відображали кращу медичну практику, водночас не містили системного підходу до визначення оптимальних доз препарату МАСК за співвідношенням ефективність / безпечність. Також була практично відсутня інформація про клінічні маршрути пацієнтів та організацію логістичної підтримки користувачів.

Зазначені перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин та фактична відсутність вітчизняних розробок за цим напрямом обґрунтовують актуальність розробки на основі проведених міжнародних клінічних досліджень. У роботі проведено оцінку можливості вживання МАСК у хворих з важкими формами ішемії нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу і можливості цього біопрепарату впливати на якість життя, кровообіг у периферичних артеріях, ліпідний обмін і стан атеросклеротичних бляшок у хворих важкими формами ішемії нижніх кінцівок в умовах безперспективного хірургічного лікування.

Мета: покращити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ХКІНК з урахуванням певних ланок патогенезу ХКІНК, механізму дії та достовірного розрахунку оптимального дозування МАСК за співвідношенням ефективність / безпечність та з використанням сучасних методів діагностики і контролю.

Об'єкти дослідження: міжнародний і вітчизняний досвід надання медичної допомоги з використанням МСК у хворих на ХКІНК, що наведений у рецензованих наукових фахових виданнях; технологія забору, виготовлення та застосування аутологічних МСК у хворих на ХКІНК з відповідними методами контролю в процесі лікування; клінічні маршрути пацієнта з ХКІНК на рівні закладу охорони здоров'я.

Предмет дослідження: хворі з атеросклеротичними оклюзивно-стенотичними ураженнями нижніх кінцівок на різних стадіях їхньої ішемії, насамперед критичної.

Методи досліджень: лабораторні, інструментальні, бібліо-семантичний; медико-статистичний, прогнозування, методи системного підходу та методи статистичної обробки, системного аналізу, моделювання.

Можливі сфери застосування. Дана робота спрямована на розробку нових методик лікування хворих з ХКІНК для покращення безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування в судинних відділеннях різного профілю та серцево-судинних клініках України.

Результати дослідження

1. Типи стовбурових клітин та їх характеристики

Уперше феномен генерування всіх ліній клітин крові із самовідновлюваної популяції гемопоетичних клітин кісткового мозку був відкритий Джеймсом Тіллом та Ернестом Мак-Каллоком на початку 1960 років. Ці клітини були названі "стовбуровими клітинами".

На даний час проведено значний обсяг досліджень, що надало змогу визначити патологічні стани людини, при яких застосування стовбурових клітин приводить до досягнення значного терапевтичного ефекту (<https://parentsguidecordblood.org/en/diseases>). До цих захворювань віднесені: лейкомії, мієлодиспластичний синдром, лімфоми, анемії, спадкові захворювання еритроцитів та тромбоцитів, тяжкі спадкові комбіновані імунodefіцити, спадкові нейтропенії, мієлопроліферативні захворювання, фагоцитарні порушення, рак кісткового мозку, солідні пухлини, мукополісахари- дози, лейкодистрофічні порушення, порушення нервової системи, аутоімунні захворювання, ССЗ, ЦД, генетичні та метаболічні порушення, захворювання опорно-рухового апарату тощо. Слід зазначити, що стовбурові клітини не є однорідними, їм притаманні певні характеристики (Nagwa El-Badri, 2020): неспеціалізованість і недиференційованість; відмінна здатність до самооновлення і можливість проходити тривалі періоди поділу як *in vitro*, так і *in vivo*; здатність диференціюватись в різні спеціалізовані клітини і клітинні лінії під певними фізіологічними, патологічними і / або експериментальними впливами; здатність до асиметричного поділу на дві неідентичні дочірні клітини з відмінною та різною долею. Також стовбурові клітини поділяють за здатністю до по-дальшої диференціації на тотипотентні, плюрипотентні, мультипотентні, олігопотентні й уніпотентні клітини і за типами відповідно до походження. Стовбурові клітини також визначають як аутологічні, що продукуються у власному організмі майбутнього реципієнта, та алогенні, чи донорські. Крім того, важливими характеристиками стовбурових клітин є різна здатність до спонтанної онкогенної трансформації та формування імунної відповіді у реципієнта. Зазначені характеристики слід відносити до ризикоутворюючих при виборі підходів до застосування. Виходячи з вищенаведених даних, мінімальні ризики при терапевтичному застосуванні притаманні дорослим стовбуровим клітинам (HSCs, MCK, NSCs). Водночас ця група характеризується обмеженою здатністю до самооновлення, що пов'язано з походженням із "дорослих тканин".

2. Перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин

У сучасній медичній практиці одними з головних трендів при виборі методу лікування і застосуванні того чи іншого лікарського засобу є наявність доведеної інформації про його безпечність для пацієнта та визначеність з оптимальним дозуванням при використанні для лікування різних патологічних станів. З огляду на це, найбільшу перспективу безпечного використання мають дорослі стовбурові клітини, зокрема МСК. Дослідниками було проаналізовано 129 джерел зарубіжної та вітчизняної рецензованої наукової медичної

інформації з питань терапевтичного застосування МСК в експерименті і клініці. Характерною особливістю проаналізованих даних було те, що вони відображали кращу медичну практику, водночас не містили системного підходу до визначення оптимальних доз препарату МСК за співвідношенням ефективність / безпечність. Також була практично відсутня інформація про клінічні маршрути пацієнтів та організацію логістичної підтримки користувачів.

3. Засоби і методи оцінки ефективності лікування

Стан регіональної гемодинаміки ураженої і контралатераль-ної кінцівок слід оцінювати за результатами доплерографії. Реєструється лінійна швидкість систоли кровотоку (ЛШСК), об'ємна швидкість кровотоку, показники периферичного опору (Pi — пульсаційний індекс (Pulsative index — PI), резистивний індекс (Pi, Resistive index — RI). Морфологічний стан судинної стінки артерій нижніх кінцівок оцінюється за товщиною комплексу "інтіма-медіа" (KIM), ступенем стенозування, динамікою зростання атеросклерозних бляшок у магістральних та глибокій артерії стегна (ГАС). Ультразвукові доплерографічні дослідження слід виконувати на ультразвукових апаратах (наприклад, моделі 5000 фірми "ALOKA" (Японія) за допомогою датчиків 4 і 8 МГц. Реєструється швидкість і напрям кровотоку по артерії нижньої кінцівки. Не менш важливим показником, який характеризує регіонарну гемодинаміку, є питомий об'ємний кровотік (ПОК), який також може бути вивчений у хворих. Ультразвукова доплерографія артерії нижньої кінцівки проводиться з визначенням кісточно-плечового індексу (КПІ) по задній великоомілкової артерії (ЗВГА) і артерії тилу стопи (АТС). З метою виміру регіонарного тиску (РСТ) систоли слід використовувати пневматичну манжету, яка накладається на гомілку кінцівки. Тиск у манжеті, при якому поновлюється кровотік у дис-тальній ділянці кінцівки під час декомпресії, є тиском систоли на рівні накладення манжети. Обов'язковими умовами дослідження має бути максимально близька відстань між пневматичною манжетою і місцем локації артерії, реєстрація першого комплексу систоли під час декомпресії манжети; швидкість декомпресії манжети має дорівнювати 0,3 кПа (2 мм рт. ст.) на один комплекс систоли. РСТ визначається в положенні хворого лежачи, при температурі комфорту (18-21 градус за Цельсієм). Оскільки показник РСТ залежить від системного артеріального тиску, слід розраховувати індекс РСТ як відношення РСТ на артерії гомілки до тиску на плечовій артерії. Таким чином, за об'єктивну величину артеріального перфузійного тиску приймається максимальний тиск систоли.

Кров для біохімічних досліджень слід брати вранці натще-серце до початку введення / прийому МАСК у проміжку з 8 до 9 години ранку. Для визначення ліпідного спектра крові і С-РБ слід використовувати сироватку крові. Зразки сироватки слід заморожувати і зберігати при -20 °С. Показники ліпідів крові слід визначати ферментативним колориметричним методом, С-РБ – імуноферментним методом ELISA. Функціональний стан ендотелію судин слід оцінювати за результатами проби з реактивною гіперемією. Наявність дисфункції ендотелію передбачається, якщо приріст діаметра плечової артерії складає менше 10 % лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ).

4. Доклінічна оцінка ефекту клітинної терапії на реваскуляризацію

Тваринні моделі ХКІНК використовуються не тільки для вивчення самої хвороби [18, 19]; вони також забезпечують відповідний сценарій для оцінки стратегій індукції неоваскуляризації або зменшення запальної відповіді. Frantisek Jaluvka et al. [123] зібрали унікальний світовий досвід щодо доклінічної оцінки ефектів клітинної терапії на реваскуляризацію кінцівок. Відслідковані в цих дослідженнях результати з різними моделями дозволяють нам оцінити мобілізацію клітин у відповідь на ішемію [20-23]. Крім того, аналізи біорозподілу є важливими для визначення долі клітини [24, 25] і, що більш важливо, дозволяють оцінити профіль

біобезпеки, що вимагається нормативними вказівками перед початком клітинної терапії в клініці [26]. Крім того, для лікування зазвичай застосовують тестування людських компонентів, таких як людські клітини, імунодепресованих тварин (голих, безтимусних тощо) [27]. Таким чином, щоб досягти доклінічної оцінки ефекту клітинної терапії на реваскуляризацію, важливо спочатку мати можливість досягти оптимальної моделі ХКІНК, здатної максимально нагадувати характеристики, виявлені у людей. Дотепер лігування стегнової артерії залишається найпоширенішим підходом для створення моделі ХКІНК, яке зазвичай виконується на одній кінцівці, залишаючи іншу під неішемичний контроль. У дослідженнях із залученням тваринних моделей ХКІНК для аналізу потенційної неоваскуляризації зазвичай застосовуються різні стратегії. Lucia Beltran-Camacho зі співавторами зібрали унікальний дослідницький матеріал [126], який суттєво допоміг при проведенні даного дослідження.

5. Клітинна терапія на основі окремих або комбінованих ізольованих клітин

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК/ MSCs) є найбільш використовуваними клітинами в прогресивній терапії серцево- судинних захворювань [55]. МСК можна виділити з кісткового мозку, периферичної крові або жирової тканини, і з них можна отримати остеобласти, хондроцити, адипоцити, нейрони, ендотеліальні клітини (ЕК), клітини скелетних м'язів і клітини гладких м'язів судин (ВСК) [56]. Загальновідомо, що МСК сприяють ангіогенезу через їх здатність індукувати проліферацію, міграцію та утворення трубок ЕК, одночасно зменшуючи апоптоз і фіброз [55, 57, 58]. Крім того, МСК підтримують неоангіогенез, вивільняючи розчинні фактори, які сприяють стимуляції ангіогенезу [59]. Вважається, що ці клітини знижують ішемію задніх кінцівок лабораторних тварин шляхом секреції цитокінів, які регулюють диференціацію макрофагів до рівня M2 протизапального фенотипу [60]. Подібним чином, крім МСК, ендотеліальні клітини- попередники РК/ ЕРС) також представляють важливу групу клітин, які сприяють регенерації судин. У 1997 році Асахара та ін. продемонстрували, що клітини CD34+ можна виділити з моноклеарних клітин периферичної крові (РВ-МНС) і диференціювати *in vitro* в ЕС з демонстрацією потенційного використання їх для посилення росту колатеральних судин в ішемізованих тканинах [61]. Хоча CD34 не є специфічним клітин, він здебільшого асоціюється з ЕРС. Багато дослідників досліджували потенціал використання ЕРС у тканинній інженерії як ангіогенного джерела для відновлення судин [62, 63].

В останні роки було описано декілька методів ізоляції та культивування ЕРС. Крім того, залишається суперечка щодо визначення фенотипів ЕРС, оскільки різні дослідження все ще представляють різноманітні результати щодо поверхневих маркерів ЕРС [62, 64, 65].

Принаймні, дві різні субпопуляції були прийняті та чітко визначені на основі їх статусу диференціювання та здатності утворювати колонії: ранні ЕРС (eEPCs), також названі циркулюючими ангіогенними клітинами (САС), або мієлоїдними ангіогенними клітинами (МАС) з гемопоетичним фенотипом, та пізні ЕРС, або ендотеліальні колонієутворюючі клітини (ECFC) з ендотеліальним фенотипом [65]. Вважається, що ЕРС походять від гемопоетичних стовбурових клітин (HSCs), деякі ЕРС можуть бути отримані з ніші, розташованої поблизу *vasa vasorum* у стінці макросудин [66]. Незважаючи на суперечки щодо природи цих клітин, ніхто не заперечує потенціал ЕРС для сприяння терапевтичному ангіогенезу та неоваскуляризації ішемізованих тканин [32, 33]. Загалом, у відповідь на пошкодження цитокіни та фактори росту мобілізують ЕРС з кісткового мозку в периферичну кров, яка потім бере участь у неоваскулогенезі [32]. Зовсім недавно було показано, як у перші дні після введення САС мишам з ішемічною ХКІНК ці клітини мігрують в ішемізовані тканини, модулюючи рекрутинг імунних клітин і сприяючи збільшенню ангіогенезу та артеріогенезу. Однак введені клітини не залишаються в ішемізованих тканинах з часом, що свідчить про те, що вони можуть сприяти васкулогенезу в паракринній формі [108]. Крім того, ранні ЕРС, здається, не відрізнялися від

ECs, причому ця роль призначається ECFCs [106, 109]. Дійсно, різні дослідження підтверджують, що регенеративні властивості eEPC здебільшого зумовлені паракринними ефектами, тоді як ECFC обома типами клітин — ранніми та пізніми EPCs, може стати хорошою стратегією для лікування серцево-судинних захворювань. Юн та ін. оцінили цю комбіновану клітинну терапію, продемонструвавши синергетичну неоваскуляризацію за участю кількох цитокінів і матриксних металопротеїназ (MMP) [36]. Нещодавно було підтверджено потенціал CAC для сприяння ангіогенезу ECFC in vitro, і такий ефект був помічений в атеросклеротичному середовищі. Таким самим чином були протестовані різні комбінації клітин. Так, Россі та ін. продемонстрували, що спільне введення MCK з ECFC у мишачій моделі ХКІНК збільшує щільність судин і перфузію стопи у більшому співвідношенні, ніж клітини, які вводили окремо; це підтверджує теорію про те, що MCK підтримують ангіогенні процеси, опосередковані ECFC [31]. Крім того, їхні результати показали, що MCK прискорюють відновлення м'язів через ендоглінозалежний / ендотеліозалежний механізм. Подібним чином, комбінація EPC і гладком'язових клітин-попередників (SMPC) також була оцінена для лікування ХКІНК. Ця суміш клітин покращила формування судинної мережі, причому як ЕК, так і гладком'язових клітин (ГМК), які брали участь у дозріванні та стабільності судин. Подібним чином Foubert та ін. продемонстрували, що спільне введення EPCs і SMPCs активує неоваскуляризацію, а це приводить до ефективнішої терапії, ніж коли ці клітини вводяться окремо [37]. Дослідження показують, що ГМК також можуть походити з клітин кісткового мозку, оскільки КМЦ були ідентифіковані в периферичній крові [66].

6. Клітинна терапія на основі клітинних коктейлів

Як альтернатива ін'єкції одного типу клітин або комбінації двох раніше ізольованих клітин, введення клітинних коктейлів, отриманих з різних ніш, таких як кістковий мозок, периферична кров або жирова тканина, також є частим підходом до лікування ХКІНК. Дійсно, регенеративні властивості мононуклеарних клітин (МНК), отриманих з кісткового мозку або периферичної крові, були значною мірою вивчені в останні роки. Терапія з використанням мононуклеарних клітин кісткового мозку є багатообіцяючою альтернативою для пацієнтів з ХКІНК, щоб уникнути або відстрочити невідворотну ампутацію [67]. BM-MNCs складаються з гетерогенної суміші мультипотентних стовбурових клітин, які працюють спільно, як MSCs, HSCs, EPCs, моноцити, лімфоцити та плюрипотентні стовбурові клітини [25, 68].

Дослідники повідомили про сприятливий вплив різних комбінацій BM-MNCs, що представляє ефективний підхід до сприяння утворенню нових судин, відновлення перфузії та зміни на краще ХКІНК [25, 59]. В ішемізованій тканині BM-MNC продукують і секретують різні цитокіни та фактори росту і збільшують нео- васкуляризацію та утворення колатеральних судин при ішемії кінцівок [38]. Крім того, Kikuchi-Taura et al. нещодавно описали, що трансплантація BM-MNCs у модель мишачого інсульту сприяла ангіогенезу ECs за допомогою міжклітинних взаємодій, опосередкованих щільними з'єднаннями, що пояснює нову теорію того, як працює клітинна терапія, і припускає, що стовбурові клітини постачають енергію у пошкоджені клітини. В результаті цього дослідження виникло припущення, що в умовах гіпоксії трансплантовані BM-MNCs здатні переносити невеликі молекули до ECs через взаємодії щільних з'єднань, що призводить до активації HIF-1 α , що своєю чергою індукує регуляцію поглинання VEGF в ECs.

Як альтернатива BM-MNCs, PB-MNCs утворюються циркулюючими клітинами з ангіогенним потенціалом, тому кілька досліджень, що включають введення цих клітин для лікування ХКІНК, також показали багатообіцяючі результати. Лі та ін. провели порівняння між клітинами CD34⁺ і CD34⁻ в PB-MNCs, дійшовши висновку, що обидві індукують неоваскуляризацію, але лише CD34⁺ вбудовуються в нові капіляри [48]. PB-MNCs сприяють

реваскуляризації в ішемічних кінцівках, навіть більше, коли вони комбінуються зі збагаченою тромбоцитами плазмою (PRP) [49]. PRP, джерело тромбоцитів, цитокінів і факторів росту, бере участь у проліферації та диференціації ЕК, взаємодіючи з важливими клітинними рецепторами, пов'язаними з ангіогенезом [49]. Крім того, щоб досягти високих концентрацій стовбурових клітин, гемопоетичні фактори росту часто використовуються для індукції клітинної мобілізації. Наприклад, перед збиранням PB-MNCs клітини-попередники зазвичай мобілізують ін'єкцією гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF). Лікування BM-MNC та PB-MNC порівнювали, але суттєвих відмінностей між ними не спостерігали. Примітно, що без попередньої мобілізації PB-MNC показали вищу концентрацію зрілих клітин, таких як еритроцити, тромбоцити, лімфоцити та моноцити, тоді як BM-MNC демонстрували вищі рівні EPC. Використання стовбурових клітин, отриманих із жирової тканини (ASC), зросло в останні роки через легшу доступність, велику кількість і менш болючий збір порівняно з іншими джерелами, такими як кістковий мозок. Стромальна судинна фракція (SVF), отримана з жирової тканини, містить гетерогенні популяції клітин, такі як мезенхі- мальні клітини-попередники / стовбурові клітини, преадипоцити, ендотеліальні клітини, перицити, Т-клітини та макрофаги M2. Мезенхімальні клітини-попередники / стовбурові клітини, отримані з SVF, які зазвичай називають самими ASC, можуть бути легко розмножені *in vitro* та мають великий потенціал для диференціювання в кілька ліній, включаючи міогенні, остеогенні, нейро- генні та гемопоетичні ланцюги. Ангіогенні властивості цих клітин корелюють із сильною паракринною активністю та секрецією значної кількості пов'язаних з ангіогенезом цитокінів [136]. Крім того, введення ASC мишам з ХКІНК сприяло значному відновленню кровотоку в кінцівках мишей, які отримували ASC, порівняно з мишами з ішемією без лікування. За наявності ASC у м'язах виявляється більша кількість макрофагів із підвищеною присутністю макрофагів саме M2 [50], і їх введення в мишачій моделі ХКІНК індукувало ангіогенний процес в ішемічній тканині. ASC дуже поширені в жировій тканині, що робить майже непотрібним розширення культури цих клітин. Крім того, забір жирової тканини вимагає мінімально інвазивного втручання.

Нещодавно було опубліковано пілотне дослідження з використанням регенеративних клітин жирового походження (ADRC) у пацієнтів з ХКІНК; також розглядалися інші клітини з потенціалом мультидиференціації, такі як стовбурові клітини амніотич- ної рідини (AFSC) або стовбурові клітини / клітини-попередники пуповинної крові та плаценти. Отримані з плаценти стромально- подібні клітини MCK (PLX-PAD) у мишей з ХКІНК наразі проходять випробування у III фазі дослідження (PACE Trial) з пацієнтами з атеросклеротичною ХКІНК (NCT03006770) після багатообіцяю- чих результатів експериментів на тваринах [54]. На жаль, низька доступність цих клітин разом з етичними проблемами, пов'язаними з їх використанням, обмежує їхній потенціал для клітинної терапії.

7. Клінічні випробування

Обнадійливі результати, отримані в результаті доклінічних досліджень, спонукали вчених до початку численних клінічних випробувань: на сьогодні понад 50 досліджень вивчали різноманітні варіанти клітинної терапії, зазвичай із застосуванням МНК, отриманих з КМ або периферичної крові, демонструючи скромні, але обнадійливі покращення ішемічних симптомів [140, 141]. Пацієнти, які брали участь у цих дослідженнях, як правило, страждали від важких стадій ЗПА (Фонтейн III-IV) з болем у спокої через облітеруючий атеросклероз (ASO) (не бралися в дослідження облітеруючий тромбоангіїт – ТАО – та хвороба Бюргера). Перше клінічне дослідження, яке повідомляло про ефективність введення аутологічних BM-MNC як клітинної терапії при ХКІНК, було опубліковано у 2002 році [142]. У дослідженні *Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT)* було проведено пілотне дослідження спочатку з 25 пацієнтами, а потім рандо мізоване контрольоване дослідження, у якому 22 пацієнтам з двосторонньою

ішемією ніг вводили BM-MNCs в одну ногу та PB-MNCs в іншу, як елементи керування. Їх результати вказують на значне покращення кістково-плечового індексу (ABI), черезшкірного тиску кисню (TcPO₂) і тривалості ходьби без болю протягом 24 тижнів із покращенням стану кінцівок у 39 із 45 пацієнтів [142]. Таблиця 3 містить далеко не повний перелік клінічних досліджень, які вже завершені та результати яких опубліковані за останні десятиліття, передбачаючи використання різних типів клітин, їх доз та шляхів уведення, із залученням мінімум 10 пацієнтів [142]. Через величезний інтерес до цієї галузі кількість поточних клінічних випробувань із застосуванням клітинної терапії при ХКІНК постійно зростає, включаючи такі приклади, як дослідження фази III PACE (клітини PLX-PAD, NCT03006770) [143] або дослідження фази III Rexmyelocel-T (REX-001), розчин, збагачений MNCs, отриманими з BM людини (NCT03174522 і NCT03111238) у хворих на стадії Rutherford V. Деякі з цих досліджень є активними та рекрутинговими, тому їхні результати поки що недоступні. Вітчизняна література представлена поодинокими дослідженнями [127-129]. Додаткову інформацію щодо таких та інших досліджень можна знайти за адресою www.clinicaltrials.gov (дата доступу: 14 грудня 2020 р.).

Одним із основних результатів, які спостерігаються в клінічних дослідженнях, є покращення гемодинаміки, представлене як абсолютне збільшення КПП >10. Подібним чином інші дослідники повідомили про покращене кровопостачання при введенні BM-MNCs, PB-MNCs або MSCs [71, 74, 75, 76, 79, 81, 84, 87]. Гупта та ін. оцінювали вплив алогенних МСК у пацієнтів (ступінь 4-6 за класифікацією ступеня ішемії кінцівки Резерфорда), які страждали на ХКІНК внаслідок атеросклерозу і тромбангіїту. Це дослідження підтвердило значне збільшення КПП ($p = 0,0018$) після 6 місяців лікування МСК ($n=10$) порівняно з пацієнтами, яким трансплантували плацебо ($n=10$). Деякі автори дискутують щодо вибору КПП як первинної кінцевої точки, оскільки цей параметр деякими авторами не вважається корисним предиктором для оцінки довгострокової ефективності ангіогенної терапії з використанням клітин кісткового мозку [69, 78].

За іншими, достовірнішими даними клітинна терапія сприяла полегшенню симптомів і, отже, покращенню якості життя цих пацієнтів [92, 94]. Таким чином, покращення болю у стані спокою визначається як > 50 % зниження бальності болю, оцінених за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS) у різні моменти часу. У нерандомізованому дослідженні пацієнти з CLI-TAO ($n = 40$) отримували аутологічні BM-MNCs, і після середнього періоду спостереження протягом 129 місяців було помічено значне покращення VAS ($p = 0,0001$), а також і в інших первинних кінцевих точках (виживання без ампутації, статус виразки, ABI, пальцево-плечовий індекс та TcPO₂) [72]. TcPO₂ як показник вимірювання гемодинаміки використовувався в кількох інших клінічних дослідженнях (як вторинна кінцева точка): підвищення тиску кисню спостерігалось у випадках з використанням PB-MNC, BM-MNC, MSC, а також попередників ангіогенних клітин периферичної крові (Ves-клітини) [69, 71, 72, 76, 77, 78, 79, 84, 87].

Крім того, ізольовані клітини CD34+ або CD133+ також були протестовані в дослідженнях на предмет ХКІНК. Але не було виявлено суттєвих відмінностей між обома методами лікування щодо виживання без ампутації. З іншого боку, група CD34+ досягла швидшого полегшення болю та загалом ранішого полегшення ішемії, ніж група PB-MNCs [166]. У дослідженні *Stem Cell Revascularization for Patients with Critical Limb Ischemia (SCRIPT-CLI)* суб'єктів із ХКІНК через атеросклероз розділили на дві групи у співвідношенні 2 : 1, які отримували активне лікування G-CSF протягом 5 днів перед лейкоферезом і CDT33+ ін'єкцію в обидві ноги, а група плацебо отримувала ін'єкції фізіологічного розчину плюс фіктивний лейкоферез і плацебо - буферний розчин замість клітин. Безпека процедури була доведена через 12 місяців після лікування, тоді як у кількох пацієнтів була виявлена слабка мобілізація клітин CDT33+ разом із вищою частотою старіння клітин CD133+. Ці результати відображали необхідність досліджень

із більшою кількістю пацієнтів. Тим не менш, ці автори припустили, що цей терапевтичний підхід може бути не зовсім успішним для відібраних пацієнтів [88].

Нарешті, іншим типом клітин, які набувають популярності як потенційне лікування пацієнтів на ХКІНК, є ASC, SVF або дуже маленькі ембріоноподібні стовбурові клітини (VSEL).

8. Обмеження в клітинних клінічних випробуваннях

Незважаючи на багатообіцяючі результати, отримані від використання стовбурових клітин у пацієнтів на ХКІНК, варіабельність і гетерогенність, виявлені в ході клінічних випробувань, є високими. Примітно, що після 20 років використання терапії стовбуровими клітинами при ХКІНК залишається незрозумілим, який тип клітин або джерело клітин викликає найбільші переваги з точки зору відновлення перфузії крові кінцівки або полегшення симптомів ішемії. Перші випробування були зосереджені на використанні гетерогенних клітинних препаратів з кісткового мозку або периферичної крові. Такі неочищені клітинні суміші часто містять зі значно нижчу частку "активних" клітин або клітин із документально підтвердженими проангіогенними функціями [74, 78]. З іншого боку, велика кількість клітин необхідна під час клітинної терапії, але проангіогенні клітини-попередники не присутні у великих пропорціях у людей, що є необхідним для розробки оптимізованих і клінічно застосовних методів розширення культури для майбутніх перспектив лікування. Клітини можуть бути ефективно відібрані за їхньою експресією CD34, CDT33 або також за їхньою активністю ALDH, хоча цей підхід також має негативні сторони, оскільки вважається, що розширена культура негативно впливає на регенеративну функцію клітин. Проте оптимізація цих культур може вирішити проблему, пов'язану з дисфункцією EPC або MSC у пацієнтів на ХКІНК, а також посилити ангіогенний по-тенціал клітин шляхом попередньої стимуляції перед трансплантацією. У цьому сенсі наступне питання полягає в тому, чи використовувати для цих пацієнтів аутологічну чи алогенну стратегію. Аутологічне введення дозволяє уникнути проблем, пов'язаних з відторгненням, але також має кілька недоліків, таких як труднощі з забором і виокремленням значної кількості клітин, і, крім того, вже згадана клітинна дисфункція у відповідь на атеросклероз та / або пов'язані супутні захворювання.

Іншим питанням невідповідності є доза клітин, яку слід застосувати залежно від типу/джерела клітин, оскільки кількість МНК і очищених клітин з МНК завжди різниться між пацієнтами і може залежати від самої хвороби. На жаль, деякі дослідження навіть не надали такої інформації [70]. Так само шлях адміністрування ще не досяг консенсусу. У більшості досліджень було обрано внутрішньом'язову доставку клітин, вважаючи це більш здійсненою та менш інвазивною стратегією [81, 84]. Інші автори припускають, що внутрішньоартеріальне введення краще розподілятиме клітини в ділянки з достатньою кількістю кисню для продовження проангіогенної функції, намагаючись уникнути тимчасового приживлення та інтеграції клітин після внутрішньом'язової ін'єкції [69, 46, 82]. У зв'язку з цим кілька досліджень порівнювали як внутрішньом'язові, так і внутрішньоартеріальні стратегії, показуючи подібні результати з точки зору клінічного результату.

Загалом, порівняння результатів, отриманих під час різних випробувань, становить важке завдання, у якому метааналіз стає все кориснішим для підтримки доказової медицини, що дозволяє узагальнити накопичені докази, а також стимулювати майбутні дослідження. Метааналіз, виконаний Rigato et al., включає надійний статистичний аналіз рандомізованих, контрольованих і не контрольованих досліджень. Їхні результати показали, що у пацієнтів, які не підлягають хірургічній реваскуляризації, терапія аутологічними клітинами має потенціал для зниження ризику великої ампутації на 36 %, покращуючи ймовірність загоєння рани на 59 %. Більше того, видається, що він покращує кілька сурогатних кінцевих точок перфузії кінцівок, болю та функціональної здатності. Подібним чином Gao et al. проаналізували результати понад

тисячі пацієнтів, які брали участь у рандомізованих контрольованих дослідженнях, вказуючи на те, що імплантація клітин покращила швидкість загоєння виразки, КПП, ТсРО-2, відстань без болю, а також зменшила частоту ампутацій і біль у стані спокою порівняно зі стандартним доглядом / традиційним лікуванням. Зовсім нещодавно в огляді, що включає 11 метааналізів, оцінено поточні докази клітинної терапії при ЗПА. Таке дослідження підтверджує ефективність використання клітинної терапії для пацієнтів на ХКІНК, що сприяє зменшенню кількості великих ампутацій і покращенню загоєння ран. Крім того, для вторинних результатів, таких як КПП, ТсРО-2 та RPS, спостерігається загальне покращення. Незважаючи на це, для підвищення статистичної значущості потрібні масштабніші дослідження, а також дизайн плацебо-контрольованих досліджень, оскільки відмінності клінічних результатів нечіткі порівняно з ефектом плацебо.

Розбіжності, виявлені між клінічними випробуваннями, вказують на те, що потрібно зробити ще багато роботи, щоб досягти консенсусу щодо оптимального лікування. Це, у свою чергу, також вимагає кращого розуміння того, як працюють клітини, щоб реалізувати їхнє використання в клінічній практиці. Тим не менш, ці дослідження поділяють загальний висновок: у половини пацієнтів з діагнозом ХКІНК без можливості хірургічної ревазуляризації є доцільним використання клітинної терапії з високим компонентом безпеки [73, 98].

9. Проектування клінічного маршруту пацієнта

У цьому розділі наведено проектування клінічного маршруту пацієнта з урахуванням кросфункціональних стосунків з установою, що здійснює функції БТЛ. Також наведено приклад деталізації завдань та перелік лабораторних досліджень при наданні медичної допомоги з використанням МСК. Зазначені завдання можливо трансформувати у функціональні обов'язки при розробці посадових інструкцій задіяних медичних працівників.

А. Запис пацієнта на прийом:

- працівник реєстратури з'ясовує основну причину звернення пацієнта;
- здійснює підбір спеціаліста для первинної консультації;
- визначає зручні дату і час для лікаря і пацієнта;
- здійснює запис пацієнта на первинну консультацію.

Б. Первинна консультація

Первинна консультація пацієнта включає в себе:

- збір анамнезу;
- ознайомлення з наявною медичною документацією пацієнта;
- фізикальне обстеження;
- інструментальне обстеження (визначення температури тіла, АТ, ЧСС, сатурації тощо);
- встановлення попереднього діагнозу;
- направлення пацієнта на додаткові лабораторні та інструментальні дослідження;
- направлення на обстеження до суміжних спеціалістів (за потреби).

В. Додаткові лабораторні та інструментальні дослідження

Рекомендований перелік досліджень:

- швидкі тести: анти HCV, HBsAg, Anti HBsAg, Anti HBeAg, Anti HBcAg;
- ПЛР: антитіл до корового антигену вірусу гепатиту В (IgM та IgG), сумарних антитіл до вірусу гепатиту С, сумарних антитіл до Treponema pallidum, ДНК HIV1/2, ДНК HBV, РНК HCV;
- загальний аналіз крові;
- глюкоза крові;
- загальний аналіз сечі;

- біохімічний аналіз крові: білок, альбумін, С-реактивний білок, загальний білірубін, прямий білірубін, непрямий білірубін, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, ГГТ, сечовина, креатинін, сечова кислота;

- онкомаркери: альфа-фетопротейн, канцер-ембріональний антиген, простатспецифічний антиген загальний, вільний, онкомаркер раку яєчників, молочних залоз, підшлункової залози;

- коагулограма: АЧТЧ, протромбіновий час, протромбіновий індекс Квіка, МНВ, тромбіновий час, фібриноген;

- УЗД органів черевної порожнини, малого таза, щитоподібної залози, молочних залоз у жінок;

- інші спеціальні дослідження.

1. Для визначення інтенсивності больового синдрому слід використовувати візуально-аналогову шкалу інтенсивності болю, на якому пацієнт суб'єктивно відзначав вираженість больового синдрому. Шкала являє собою градуйовану лінійку завдовжки 100 мм, мінімальною є відсутність болю, максимальною — най- сильніший біль з можливих, де:

1-3 = легкий біль; мінімальний вплив на повсякденну діяльність;

4-6 = помірний біль; помірний вплив на повсякденну діяльність;

7-10 = сильний біль; великий вплив на повсякденну діяльність.

2. Визначення площі поверхні трофічної виразки слід проводити всім хворим за допомогою цифрового фотоапарата, обладнаного мілі- метр-градуйованою виносною рамкою фіксованої довжини (в режимі макрозйомки фотографується уражена частина шкіри). Спосіб характеризується доволі швидким виконанням, на отримання зображення витрачається приблизно 15-20 секунд, на обробку та обчислення цифрового фотознімка в програмі "ImageJ" не більше двох хвилин. Практично спосіб є безконтактним і виконується таким чином: положення пацієнта – довільне. Вимірювальну частину міліметр-градуйованої виносної рамки, фіксованої до фотоапарата двома металевими стержнями на постійній відстані від об'єктива та в паралельній йому площині, прикладають під прямим кутом до здорової шкіри поряд з дефектом шкіри, проводять фотозйомку. За допомогою програми "ІтадеГ" на отриманих фотознімках задають референтні значення відстані, відповідно до поділок вимірювальної частини виносної рамки, та окреслюють площу ураження. Автоматично проводять розрахунки площі поверхні дефекту шкіри. Таким чином отримують точні дані.

3. Для неінвазивного визначення об'єму виразки використовується спосіб, що виконується шляхом фотографування її під різними кутами та обробки отриманих даних за допомогою алгоритму Structure from motion (SfM) з подальшою тривимірною реконструкцією та подальшим вимірюванням об'єму. В результаті отриману тривимірну модель поверхні виразки калібрують на основі калібрувальної лінійки, відновлюючи реальні розміри; край рани обводиться сплайном, отриманий сплайн конвертується в поверхню і об'єднується із заздалегідь відсегментованою поверхнею виразки.

4. Визначення окружності нижніх кінцівок та об'єму гомілок.

5. УЗДГ артерій нижніх кінцівок.

6. МСКТ-ангіографія з контрастуванням (за показаннями).

7. Безконтрастна магнітно-резонансна флебографія (за показаннями).

8. Цифрова субтракційна ангіографія нижніх кінцівок (за показаннями).

Г. Повторна консультація. Прийняття рішення щодо по-дальшої тактики лікування.

Під час повторної консультації лікар приймає остаточне рішення щодо можливості чи неможливості використання клітинної терапії мезенхімальними стовбуровими клітинами у конкретного пацієнта, ґрунтуючись на даних фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень.

Протипоказання до терапії мезенхімальними стовбуровими клітинами:

- активний онкологічний процес, історія лікування онкологічного захворювання протягом останніх 5 років, передраковий стан;
- вагітність та грудне вигодовування;
- нестабільний психічний стан;
- пацієнти з клінічними проявами гострого респіраторного захворювання;
- пацієнти з клінічними проявами порушення згортання крові.

У випадку наявних протипоказань необхідно відмовитись від терапії МСК.

Якщо протипоказання відсутні, лікар обирає тактику лікування відповідно до нозології та подає заявку на нарощування лікувальної дози МСК до Банку пуповинної крові.

Якщо планується застосування аутологічних стовбурових клітин, лікар здійснює забір біоматеріалу від пацієнта (кістковий мозок або жирова тканина) і передає його до БТЛ Банку пуповинної крові для нарощування терапевтичної дози МСК.

Перед забором біоматеріалу необхідно отримати від пацієнта "Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування і на проведення операції й знеболення" (форма №003-6/о).

Д. Процедура клітинної терапії

Медикаментозна підготовка пацієнта перед процедурою клітинної терапії

З метою попередження ускладнень під час та після процедури клітинної терапії, пацієнт може отримати медикаментозну підготовку перед початком процедури, яка включає в себе:

- антигістамінні засоби (хлорфенірамін, дексхлорфенірамін тощо);
- глюкокортикостероїди (метилпреднізолон, гідрокортизон тощо);
- прокінетики (метаклопрамід);
- парацетамол в дозі 1 г;
- антикоагулянти та ін.

Е. Алгоритм проведення процедури "Забір аспірату"

Аспірація кісткового мозку – процедура, яка використовується для отримання зразка рідкої частини кісткового мозку з метою наступної обробки та виділення з нього мезенхімальних стовбурових клітин.

Ліпоаспірація – це хірургічна процедура, призначена для забору жирової тканини з метою її наступної переробки та отримання з неї мезенхімальних стовбурових клітин.

Пацієнт заздалегідь обстежується лабораторно, інструментально, визначаються показання та можливі протипоказання.

Всі маніпуляції з біологічним матеріалом відбуваються з дотриманням жорстких правил асептики й антисептики.

Під час забору кісткового мозку знеболення досягається седацією та / або місцевою інфільтративною анестезією під динамічним моніторингом і анестезіологічним супроводом.

За допомогою кісткової голки типу Jamshidi через точковий розріз шкіри пунктують до 50 мл червоного кісткового мозку з крила таза (рис. 1).

Перед забором кісткового мозку треба промити шприц та голку розчином гепарину (Гепарин 5000 МО / мл 5 мл). Одразу після забору кісткового мозку треба НЕГАЙНО перенести отриманий аспірат у стерильну пробірку об'ємом 50 мл, яка містить розчин гепарину (Гепарин 5000 МО / мл 5 мл), в кількості 5 мл гепарину на 50 мл кісткового мозку, та обережно перемішати шар аспірату і шар розчину гепарину між собою.

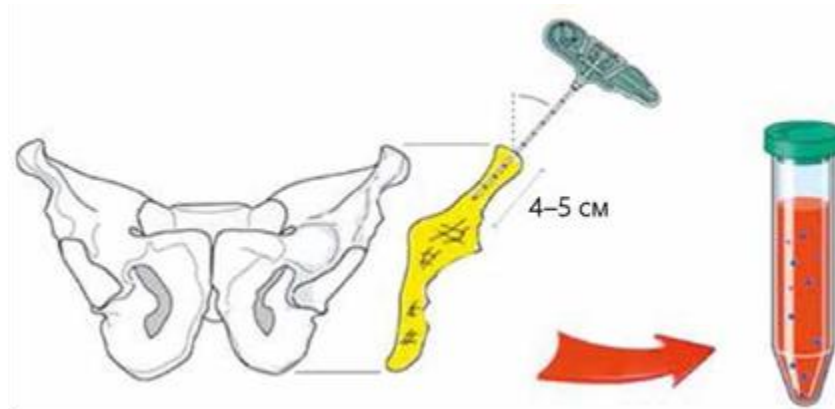


Рис. 1. Техніка забору кісткового мозку

Слід пам'ятати, що мінімальним об'ємом кісткового мозку, необхідним для цілей культивування клітин людини, є об'єм від 10 до 25 мл. Але в деяких випадках необхідний об'єм збільшують до 100 мл. Необхідний об'єм кісткового мозку для лабораторного процесу визначається в кожному окремому випадку з офіційними представниками біотехнологічної лабораторії по телефону або електронною поштою заздалегідь перед забором біоматеріалу. Пробірка (стерильна) суха надсилається в необхідній кількості до медичного центру за попередньою заявкою.

Процедура ліпоаспірації виконується за допомогою металевої канюлі, приєднаної до шприца. Перед початком процедури лікар здійснює інфільтрацію (обколювання) підшкірної жирової клітковини у місці забору ліпоаспірату спеціальним розчином, який містить місцевий анестетик та адреналін. Інфільтрація забезпечує знеболення, зменшення крововтрати та полегшення процедури ліпоаспірації. Через розріз невеликого розміру канюлю заводять у підшкірну жирову клітковину, здійснюють декілька поштовхоподібних рухів у напрямку від розрізу до пупка, після чого за допомогою натягування шприцевого поршня отримують від 20 до 100 мл ліпоаспірату (рис. 2).

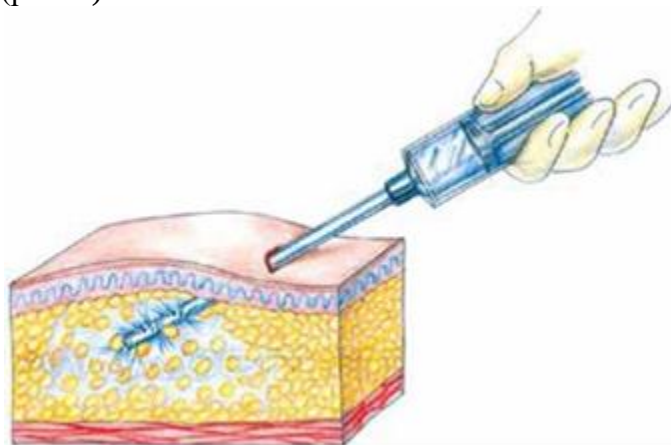


Рис. 2. Процедура ліпоаспірації.

Після завершення ліпоаспірації на розріз накладають асептичну пов'язку.

Є. Алгоритм культивування аутологічних стовбурових клітин

Після проведення маркування хворому в операційній після обробки операційного поля проводиться місцева анестезія зони, де буде проводитися забір кісткового мозку. Для анестезії місця доступу можна використовувати розчин 1 % лідокаїну, після чого здійснюється введення голки Франка та забір аспірату кісткового мозку із збереженням всіх умов асептики та

антисептики. Отриманий аспірат кісткового мозку у розмірі не менше 20 мл слід розташовувати у стерильній ємності, з додаванням 5 мл розчину гепарину (5000 МО / мл). Ємність з аспіратом кісткового мозку та гепарином слід закривати й розташовувати у контейнері для транспортування, що містить велику кількість льоду. Робота проводиться в стерильних умовах ламінарного боксу біологічної безпеки II класу. Суспензію чистого кісткового мозку за допомогою дозатора перемінного об'єму слід відібрати, перенести в пробірку, промаркувати та віддати на фенотипування за методом проточної цитометрії. Клітинний матеріал слід розбавляти один до одного середовищем MEM Alpha й перемішувати. Необхідно додати розчин гепарину (5000 МО/ мл). Обережно шприцем на 20 мл, нахиливши пробірку під кутом 45°, слід внести по стінці аспірат кісткового мозку з середовищем у завчасно підготовлені центрифужні пробірки з розчином гістопаку (зі щільністю 1,077 г / см³). Аспірат кісткового мозку слід відцентрифугувати при 45° г 30 хвилин за температури 15 °С. Після центрифугування отримується кістковий мозок, розділений на такі фракції: плазма, моноклеарні клітини, гістопаки та еритроцити. Надосад у вигляді плазми та осад з еритроцитів слід відібрати на утилізацію. Клітинну суспензію моноклеарних клітин у вигляді білої борозни над гістопаком разом з плазмою слід перенести в іншу центрифужну пробірку з однократним розчином DPBS та ще раз відцентрифугувати 15 хвилин. Концентрацію клітин визначають рутинним методом в камері Горяєва або автоматичним лічильником для клітин Luna. Після цього клітинну суспензію слід внести до флаконів з поживним середовищем. В ході моношарового культивування відбувається поступове очищення культур від слабоадгезивних клітин, і на 5-ту добу культивування спостерігається рівномірний ріст клітин по всій поверхні культурального пластику. До 10-12 доби культивування адгезивні клітини, виділені з кісткового мозку, формують 70-80 % конфлуентного моношару. В процесі субкультивування гетерогенність вихідної суспензії поступово знижується, і вже після 3-4 пасажів культура мезенхімальних стовбурових клітин представлена популяцією переважно фібробластоподібних клітин. У ході кожного пасажу кількість клітин збільшується в середньому вдвічі. Після проведення 4-6 пасажів клітини слід знімати з питомого середовища, консервувати і транспортувати у відповідних транспортних контейнерах при температурі 2-8 °С для пересадки хворому в ішемізовану кінцівку. Кожен отриманий препарат клітин МСК з кісткового мозку повинен супроводжуватися відповідним паспортом біотехнологічного продукту, який містить вказівки про загальну кількість клітин у препараті, кількість ядерних клітин у препараті, життєздатність клітин. Кількість ядерних клітин у препаратах варіює від 15 до 40 млн клітин, життєздатність має складати від 89 до 95 %. Препарат клітин перед введенням розводиться на 10 мл фізіологічного розчину.

10. Способи застосування мезенхімальних стовбурових клітин при ХКІНК

Способи застосування мезенхімальних стовбурових клітин досить різноманітні і залежать переважно від рівня і дифузності атеросклеротичного процесу.

Найпоширеніші з них:

- внутрішньовенна інфузія (об'єм від 20 до 400 мл зі швидкістю 0,5-6 мл / хв);
- внутрішньом'язові (від 10 до 25 ін'єкцій об'ємом 0,2-0,5 мл);
- тощо.

Особливості проведення внутрішньовенних інфузій:

- інфузію слід здійснювати в товсту вену верхньої кінцівки;
- використовувати систему для внутрішньовенного переливання крові та її компонентів;
- кожен пакет, флакон або шприц із суспензією МСК необхідно струсити перед початком застосування та повторювати цю процедуру кожні 10-15 хв інфузії, щоб попередити осідання клітин на дно флакона (пакета для інфузії);

- починати інфузію варто з повільнішого темпу протягом 10-15 хв, за відсутності серйозних реакцій — швидкість інфузії можна збільшити;
- після завершення інфузії клітинної суспензії можна провести додаткову інфузію збалансованого сольового розчину.

Особливості проведення внутрішньом'язових інфузій:

- інфузію слід здійснювати у м'язи нижньої кінцівки за відповідною схемою (рис. 3);
- кожен шприц із суспензією МСК необхідно струсити перед початком застосування;
- при артеріальній оклюзії вище пупартової зв'язки введення суспензії МСК здійснюється на стегні і гомілці;
- при артеріальній оклюзії нижче колінного суглоба введення суспензії МСК здійснюється на гомілці;
- введення суспензії МСК здійснюється з інтервалом не далі як 6 см одне від одного.

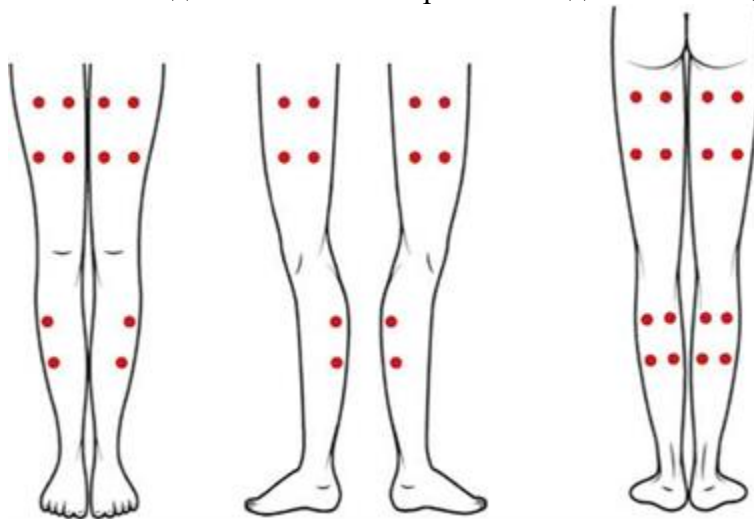


Рис. 3. Схема введення АМСК у м'язи нижньої кінцівки

Після завершення процедури клітинної терапії слід підтримувати зв'язок з пацієнтом з метою відстеження змін у стані його здоров'я, перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування.

Оскільки терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами не дає негайного ефекту, максимальний лікувальний ефект слід очікувати за 1-6 місяців після процедури.

11. Супутня фармакотерапія

Доцільно призначення дезагрегантних препаратів (ацетилсаліцилова кислота разом з клопідогрелем або тіклопідіном), тим більше, що переважна більшість хворих страждають ІХС і прийом цих препаратів показано їм довічно. Перевагу можна віддавати аспірину-кардіо, тому що його унікальна кишковорозчинна оболонка знижує ймовірність уражень верхніх відділів ШКТ з клінічними проявами й розроблена спеціально для довгострокового прийому хворими. Для підвищення прихильності пацієнта до прийому поєднаної антитромбоцитарної терапії слід рекомендувати вживання фіксованої комбінації ацетилсаліцилової кислоти і клопідогреля — препарату Коплавікс. Стандартна схема внутрішньовенної інфузійної терапії включає введення комплексних інфузійних препаратів (реосорбілакту) щодня. Об'єм інфузії за наявності важкої супутньої кардіальної патології або хронічної ниркової недостатності можна зменшити до 200 мл.

Відносно пентоксифіліну, що вводиться внутрішньовенно, були проведені два мультицентрових, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідження, які показали його ефективність відносно зменшення больового синдрому. При застосуванні сучасної ретардної форми пентоксифіліну побічні ефекти розвиваються менш ніж у 2 % випадків і не приводять до відміни препарату. Він може бути рекомендований для широкого застосування у хворих при облітеруючих захворюваннях артерій НК. В Україні з'явився комбінований препарат Латрен, який блискуче поєднав дію пентоксифіліна і полііонного розчину. Етіопатогенез атеросклеротичного ураження судин дуже складний і багатогранний, і крім порушень ліпідного обміну включає ще кілька важливих ланок, центральним з яких на сьогоднішній день визнана ендотеліальна дисфункція. В даний час переконливо доведено, що ендотелій є першим бар'єром на шляху реалізації впливу на організм несприятливих факторів зовнішнього середовища (Furchgott RF, 1980, Davignon, 2004). Саме втрата нормальної функції ендотелію виступає першим етапом розвитку атеросклеротичного процесу: під впливом добре відомих факторів ризику поступово формується ендотеліальна дисфункція, відбувається потовщення інтими судинної стінки, утворюються атеросклеротичні бляшки, що з плином часу закономірно закінчується порушенням їх цілісності і розвитком атеротромбоза. Таким чином, нормально функціонуючий ендотелій є тим унікальним «біологічним щитом», який безпосередньо відповідає за всі основні фізіологічні процеси в судинах: регулювання тону судинної стінки, підтримання суспензійної стабільності крові і балансу локальних запальних, вільнорадикальних, метаболічних і проліферативних реакцій.

Одним з підходів до вирішення цієї задачі є застосування так званих донаторів оксиду азоту, до яких в першу чергу слід віднести L-аргінін (Тівортін®) - незамінний і єдиний субстрат для синтезу NO у фізіологічних умовах. Отже, застосування L-аргініну у пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок видається цілком обґрунтованим і логічним з точки зору етіопатогенезу атеросклеротичного ураження судин: встановлено, що при ХІНК виражено порушується опосередкована NO ендотелій-залежна вазодилатація, а L-аргінін покращує цей процес у пацієнтів з атеросклерозом і гіперхолестеринемією.

В ході проведеного німецькими вченими подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження було доведено, що відновлення синтезу NO судинним ендотелієм, що досягається при пролонгованім інфузійному введенні L-аргініну в дозі 8 г 2 рази на добу, призводить до значимого поліпшенню клінічного стану пацієнтів з ішемією кінцівок. Так, після 3-х тижнів парентеральної терапії L-аргініном у пацієнтів було констатовано достовірне збільшення дистанції безбольової ходьби і максимально прохідним дистанції ($p < 0,05$). Крім того, на тлі терапії L-аргініном було констатовано покращення ендотелійзалежної вазодилатації стегнової артерії - при цьому даний ефект не був виявлений на тлі лікування простагландином E1. В даному також дослідженні було продемонстровано наявність лінійної кореляції між вихідним співвідношенням L-аргінін / Асиметричний діметіларгінін (ADMA) в плазмі крові і дистанцією безбольової ходьби на момент включення в дослідження. Відомо, що ADMA являє собою потужний ендогенний стимулятор оксидативного стресу, а аргінін пригнічує його синтез. Як показав аналіз результатів, отриманих після 3-х тижнів введення L-аргініну, така терапія забезпечує підвищення плазматичного коефіцієнта L-аргінін / ADMA і збільшення екскреції нітратів і цГМФ з сечею, що свідчить про нормалізацію синтезу ендогенного NO. Вітчизняні дослідження також підтвердили високу ефективність застосування Тівортіну у хворих на ХІНК, в тому числі і трофічних розладів.

Розчин для інфузій Тівортін вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель на хвилину в перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину (добова доза препарату – 100 мл розчину) курсом 7-10 днів з переходом на пероральний прийом L-аргініну (Тівортін® аспартат). При пероральному застосуванні Тівортін®

аспартат приймають по 2 мірні ложки (1 ложка 1 грам) 3 рази на добу (максимальна добова доза – 8 г) курсом до 3-х місяці.

Лікування простагландинами у пацієнтів з критичною ішемією доцільне як передопераційна підготовка сприймаючого судинного русла, після проведення реконструктивних судинних операцій для поліпшення результатів лікування і у разі, коли з будьяких причин неможливе виконання судинної реконструкції.

Спочатку перевага надавалася внутрішньоартеріальному введенню простагландину E1, оскільки був відомий факт швидкої інактивації препарату в легенях; потім стало відомо, що після тимчасової інактивації активної речовини в організмі знову утворюється його активний аналог. Надалі в одному з випробувань було доведено перевагу внутрішньовенного введення препарату у пацієнтів з ішемією III ст. Сьогодні найбільш часто вживане дозування 60 мкг (від 20 до 80 мкг на добу) на добу протягом 10-20 днів, можливе продовження курсу до 30 і більше днів. Препарат розчиняється у 150200 мл фізіологічного розчину і вводиться внутрішньовенно протягом не менше 2 годин. Швидша інфузія недопустима.

У вітчизняних публікаціях немає відомостей про проведення рандомізованих досліджень простаноїдів. Однак в останніх роботах показана висока ефективність комбінації двох вітчизняних препаратів: тівортини і латрена.

Нещодавно на ринку України був зареєстрований новий хімічно стабільний аналог природного простагландину PGI2 ілопрост (іломедін). Клінічні дослідження продемонстрували високу вазопротекторну ефективність ілопросту при багатьох судинних порушеннях, а саме:

- зменшення кількості та інтенсивності вазоспастичних нападів;
- зменшення частоти ампутацій;
- сприяння загоюванню виразок;
- зменшення больового синдрому;
- ефективність при діабетичних ускладненнях (ангіопатії та нейропатії).

У пацієнтів з діабетичною полінейропатією доцільно додавати до лікування препарати α -ліпоевої кислоти (еспаліпон, берлігтон) і комплексу вітамінів групи В (мільгама, нейровітан).

Препарати α -ліпоевої кислоти призначаються в дозі 600 - 1 200 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно на добу протягом 2-4 тижнів з переходом на таблетовану форму препарату в тій самій дозі протягом 3 міс.

Комплекс вітамінів групи В застосовується по 2 мл розчину на добу внутрішньом'язово протягом тижня з подальшим переходом на таблетовану форму.

В подальшому необхідно категорично відмовитися від паління, оскільки це дозволяє не тільки зберегти кінцівку, а й продовжити життя пацієнта. Доцільною є лікувальна ходьба. Показано довічний прийом препаратів АСК (аспірину кардіо) в дозі 100 мг на добу разом з рівороксабаном 2,5 мг двічі на добу. Бажано проведення протягом року одного-двох курсів внутрішньовенних інфузій вазоактивних препаратів, фізіотерапії. Необхідно продовжувати лікування ІХС і артеріальної гіпертензії.

Необхідно також проведення гіполіпідемічної терапії для досягнення наступних цифр: загальний холестерин $< 5,2$ ммоль/л (< 200 мг/дл), ліпопротеїди низької щільності 100 мг/дл, ліпопротеїди високої щільності $> 1,0$ ммоль/л (> 40 мг/дл), тригліцериди $< 1,7$ ммоль/л (< 150 мг/дл).

Підвищення атерогенних ліпідів крові асоціюється із збільшенням частоти виникнення артеріальної недостатності НК. Природно, що в процесі стаціонарного лікування досягти компенсації ліпідів крові не вдається, тому це, швидше за все, завдання поліклінічних лікарів. Спочатку пацієнт повинен дотримуватися строгої антиатеросклеротичної дієти. Якщо через 2 міс. не вдається досягти нормалізації ліпідного профілю, то слід почати застосування

гіполіпідемічних засобів, краще всього групи статинів. Слід враховувати, що прийом цих препаратів повинен бути довічний.

До найбільш вивчених в клінічних дослідженнях статинів відноситься аторвастатин (торвакард), який застосовується в добовій дозі 10-80 мг.

Він має високу гіпохолестеринемічну активність та суттєво знижує рівень тригліцеридів. Досягнення цільового рівня холестерину у хворих з підвищеним ризиком серцевосудинних захворювань можливе більше ніж у 90% хворих (дослідження NASDAC).

Висновки

1. Більшість регуляторних органів усвідомили необхідність раннього доступу до інноваційних методів лікування незадоволених медичних потреб, які можуть покращити якість медичної допомоги при небезпечних для життя станах. Оскільки критична ішемія кінцівок із зростаючою частотою є серйозною проблемою для здоров'я, прискорення інноваційних передових методів лікування має важливе значення.

2. Публікації результатів доклінічних експериментальних досліджень засвідчили сприятливий вплив BM-MNC та MSC на покращення стану ішемії кінцівок.

3. Опубліковані дані метааналізів показують покращення стану ураженої кінцівки у пацієнтів, які проходили клітинну терапію за всіма параметрами (кістково-плечовий індекс тиску (ABI), транс- кутанний тиск кисню (TcPO₂, ЛДФ, інтервал кульгавості та прояв болю в кінцівці).

4. Є вдвічі вищі шанси уникнути ампутації кінцівок у групі пацієнтів, які отримують клітинну терапію, порівняно з контрольною групою, тому у березні 2016 року Європейське агентство з лікарських засобів оголосило аутологічні моноклеарні клітини кісткового мозку (BM-MNC) лікарським засобом передової терапії із запропонованими показаннями для покращення перфузії кінцівок / відновлення кровотоку.

5. Хоча стовбурові клітини, витягнуті з кісткового мозку, на даний момент є найбільш дослідженим типом, стовбурові клітини, отримані з жирової тканини — стромальна судинна фракція (ASCs- SVF), новий метод клітинної терапії, є дуже перспективним завдяки його набагато легшому вилученню. Крім того, його також можна використовувати у пацієнтів з діабетом або нирковою недостатністю, чиї стовбурові клітини кісткового мозку мають низьку якість.

6. Клітинна терапія є відносно безпечним терапевтичним втручанням з низьким ризиком ранніх ускладнень під час процедури та незабаром після неї.

7. Ізолят, призначений для лікування ХКІНК, вводиться глибоко у внутрішньом'язовий простір, уздовж передбачуваного ходу стегнових та / або гомілкових артерій ураженої кінцівки.

8. Внутрішньом'язове застосування біопрепарату, враховуючи високу міграційну активність ізоляту в тканинах, не потрібно проводити під контролем ультразвуку. Після процедури пацієнт може повертатися до звичного способу життя.

9. Чинна законодавча та галузева нормативна бази дають можливість використання мезенхімальних стовбурових клітин при наданні медичної допомоги хворим на ХКІНК.

Література:

1. Frank, U.; Nikol, S.; Belch, J.; Boc, V.; Brodmann, M.; Carpentier, P.H.; Chraim, A.; Canning, C.; Dimakakos, E.; Gottsater, A.; et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 2019, 48 (Suppl. 102), 1-79. [CrossRef]
2. Aboyans, V.; Ricco, J.B.; Bartelink, M.E.L.; Bjorck, M.; Brodmann, M.; Cohnert, T.; Collet, J.P.; Czerny, M.; De Carlo, M.; Debus, S.; et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower

extremity arteries Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018, 39, 763-816. [PubMed] *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 8999 12 of 15

3. Management of Peripheral Arterial Disease (PAD); TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section D: Chronic critical limb ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000, 19 (Suppl. A), 144-243. [CrossRef]
4. De Caridi, G.; Massara, M.; Stilo, F.; Spinelli, F.; Grande, R.; Butrico, L.; de Francis, S.; Serra, R. Effectiveness of prostaglandin E1 in patients with mixed arterial and venous ulcers of the lower limbs. *Int. Wound J.* 2016, 13, 625-629. [Cross-Ref] [PubMed]
5. Mirenda, F.; La Spada, M.; Baccellieri, D.; Stilo, F.; Benedetto, F.; Spinelli, F. Iloprost infusion in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease and foot ulcers. *Chir. Ital.* Milano Roma 2005, 6, 731-735.
6. Nehler, M.R.; Peyton, B.D. Is revascularization and limb salvage always the treatment for critical limb ischemia? *J. Cardiovasc. Surg.* 2004, 45, 177-184. [Cross-Ref] [PubMed]
7. Watelet, J.; Soury, P.; Menard, J.F.; Plissonnier, D.; Peillon, C.; Lestrat, J.P.; Testart, J. Femoropopliteal bypass: In situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study. *Ann. Vasc. Surg.* 1997, 11, 510-519. [CrossRef] [PubMed]
8. Norgren, L.; Hiatt, W.R.; Dormandy, J.A.; Nehler, M.R.; Harris, K.A.; Fowkes, F.G.; Bell, K.; Caporusso, J.; Durand-Zaleski, I.; Komori, K.; et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007, 45, S5-S67. [CrossRef]
9. Sprengers, R.W.; Moll, F.L.; Verhaar, M.C. Stem cell therapy in PAD. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010, 39 (Suppl. 1), S38-S43. [CrossRef]
10. Fadini, G.P.; Agostini, C.; Avogaro, A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis* 2010, 209, 10-17. [CrossRef]
11. Asahara, T.; Murohara, T.; Sullivan, A.; Silver, M.; van der Zee, R.; Li, T.; Witzenbichler, B.; Schatteman, G.; Isner, J.M. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997, 275, 964-967. [CrossRef] [PubMed]
12. Tateishi-Yuyama, E.; Matsubara, H.; Murohara, T.; Ikeda, U.; Shintani, S.; Masaki, H.; Amano, K.; Kishimoto, Y.; Yoshimoto, K.; Akashi, H.; et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: A pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360, 427-435. [CrossRef]
13. Xie, B.; Luo, H.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Zhou, C.; Xu, D. Autologous Stem Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled trials. *Stem Cells Int.* 2018, 7528464. [CrossRef]
14. Tongers, J.; Roncalli, J.G.; Losordo, D.W. Role of endothelial progenitor cells during ischemia-induced vasculogenesis and collateral formation. *Microvasc. Res.* 2010, 79, 200-206. [CrossRef]
15. Urbich, C.; Dimmeler, S. Endothelial progenitor cells functional characterization. *Trends Cardiovasc. Med.* 2004, 14, 318-322. [CrossRef]
16. Isner JM, Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 1999;103:1231-1236.
17. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993;92:652-662.
18. Peichev, M.; Naiyer, A.J.; Pereira, D.; Zhu, Z.; Lane, W.J.; Williams, M.; Oz, M.C.; Hicklin, D.J.; Witte, L.; Moore, M.A.; et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000, 95, 952-958. [CrossRef]
19. Stamm, C.; Westphal, B.; Kleine, H.D.; Petzsch, M.; Kittner, C.; Klinge, H.; Schumichen, C.; Nienaber, C.A.; Freund, M.; Steinhilber, G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003, 361, 45-46. [CrossRef]
20. Bartunek, J.; Vanderheyden, M.; Vandekerckhove, B.; Mansour, S.; De Bruyne, B.; De Bondt, P.; Van Haute, I.; Lootens, N.; Heyndrickx, G.; Wijns, W. Intracoronary injection of CD133-positive enriched

bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: Feasibility and safety. *Circulation* 2005, 112 (Suppl. 9), 178-183.

21. Kocher, A.A.; Schuster, M.D.; Szabolcs, M.J.; Takuma, S.; Burkho_, D.; Wang, J.; Homma, S.; Edwards, N.M.; Itescu, S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat. Med.* 2001, 7, 430-436. [CrossRef]
22. Friedenstein, A.J.; Petrakova, K.V.; Kurolesova, A.I.; Frolova, G.P. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968, 6, 230-247. [CrossRef]
23. Ribatti, D.; Nico, B.; Crivellato, E. The role of pericytes in angiogenesis. *Int. J. Dev. Biol.* 2011, 55, 261-268. [CrossRef]
24. Pittenger, M.F.; Mackay, A.M.; Beck, S.C.; Jaiswal, R.K.; Douglas, R.; Mosca, J.D.; Moorman, M.A.; Simonetti, D.W.; Craig, S.; Marshak, D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999, 284, 143-147. [CrossRef]
25. Lu, D.; Chen, B.; Liang, Z.; Deng, W.; Jiang, Y.; Li, S.; Xu, J.; Wu, Q.; Zhang, Z.; Xie, B.; et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: A double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011, 92, 26-36. [CrossRef] [PubMed]
26. Cobellis, G.; Maione, C.; Botti, C.; Coppola, A.; Silvestroni, A.; Lillo, S.; Schiavone, V.; Molinari, A.M.; Sica, V. Beneficial effects of VEGF secreted from stromal cells in supporting endothelial cell functions: Therapeutic implications for critical limb ischemia. *Cell Transplant.* 2010, 19, 1425-1437. [CrossRef] [PubMed]
27. Altaner, C.; Altanerova, V.; Cihova, M.; Hunakova, L.; Kaiserova, K.; Klepanec, A.; Vulev, I.; Madaric, J. Characterization of mesenchymal stem cells of “no-options” patients with critical limb ischemia treated by autologous bone marrow mononuclear cells. *PLoS ONE* 2013, 8, e73722. [CrossRef] [PubMed]
28. Cunha, F.F.; Martins, L.; Martin, P.K.; Stilhano, R.S.; Han, S.W. A comparison of the reparative and angiogenic properties of mesenchymal stem cells derived from the bone marrow of BALB / c and C57/BL6 mice in a model of limb ischemia. *Stem. Cell Res. Ther.* 2013, 4, 86. [CrossRef]
29. Garcia-Vazquez, M.D.; Herrero de la Parte, B.; Garcia-Alonso, I.; Morales, M.C. Analysis of Biological Properties of Human Adult Mesenchymal Stem Cells and Their Effect on Mouse Hind Limb Ischemia]. *J. Vasc. Res.* 2019, 56, 77-91. [Cross- Ref]
30. Nammian, P.; Asadi-Yousefabad, S.L.; Daneshi, S.; Sheikha, M.H.; Tabei, S.M.B.; Razban, V. Comparative analysis of mouse bone marrow and adipose tissue mesenchymal stem cells for critical limb ischemia cell therapy. *Stem. Cell Res. Ther.* 2021, 12, 58. [CrossRef]
31. Rossi, E.; Smadja, D.; Goyard, C.; Cras, A.; Dizier, B.; Bacha, N.; Lokajczyk, A.; Guerin, C.L.; Gendron, N.; Planquette, B.; et al. Co-injection of mesenchymal stem cells with endothelial progenitor cells accelerates muscle recovery in hind limb ischemia through an endoglin-dependent mechanism. *Thromb. Haemost.* 2017, 117, 1908-1918. [CrossRef]
32. Lian, W.; Hu, X.; Pan, L.; Han, S.; Cao, C.; Jia, Z.; Li, M. Human primary CD34(+) cells transplantation for critical limb ischemia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018, 32, e22569. [CrossRef] [PubMed]
33. Kalka, C.; Masuda, H.; Takahashi, T.; Kalka-Moll, W.M.; Silver, M.; Kearney, M.; Li, T.; Isner, J.M.; Asahara, T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 3422-3427. [CrossRef] [PubMed]
34. Urbich, C.; Heeschen, C.; Aicher, A.; Dernbach, E.; Zeiher, A.M.; Dimmeler, S. Relevance of monocytic features for neovascularization capacity of circulating endothelial progenitor cells. *Circulation* 2003, 108, 2511-2516. [CrossRef]
35. Zhao, W.N.; Xu, S.Q.; Liang, J.F.; Peng, L.; Liu, H.L.; Wang, Z.; Fang, Q.; Wang, M.; Yin, W.Q.; Zhang, W.J.; et al. Endothelial progenitor cells from human fetal aorta cure diabetic foot in a rat model. *Metabolism* 2016, 65, 1755-1767. [CrossRef] [PubMed]
36. Yoon, C.H.; Hur, J.; Park, K.W.; Kim, J.H.; Lee, C.S.; Oh, I.Y.; Kim, T.Y.; Cho, H.J.; Kang, H.J.; Chae, I.H.; et al. Synergistic neovascularization by mixed transplantation of early endothelial progenitor cells and late outgrowth endothelial cells: The role of angiogenic cytokines and matrix metalloproteinases. *Circulation* 2005, 112, 1618-1627. [CrossRef] [PubMed]

37. Foubert, P.; Matrone, G.; Souttou, B.; Lere-Dean, C.; Barateau, V.; Plouet, J.; Le Ricousse-Roussanne, S.; Levy, B.I.; Silvestre, J.S.; Tobelem, G. Coadministration of endothelial and smooth muscle progenitor cells enhances the efficiency of proangiogenic cell-based therapy. *Circ. Res.* 2008, 103, 751-760. [CrossRef]
38. Shintani, S.; Murohara, T.; Ikeda, H.; Ueno, T.; Sasaki, K.; Duan, J.; Imaizumi, T. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 2001, 103, 897-903. [CrossRef]
39. de Nigris, F.; Williams-Ignarro, S.; Sica, V.; D'Armiento, F.P.; Lerman, L.O.; Byrns, R.E.; Sica, G.; Fiorito, C.; Ignarro, L.J.; Napoli, C. Therapeutic effects of concurrent autologous bone marrow cell infusion and metabolic intervention in ischemia-induced angiogenesis in the hypercholesterolemic mouse hindlimb. *Int. J. Cardiol.* 2007, 117, 238-243. [CrossRef] [PubMed]
40. Jeon, O.; Song, S.J.; Bhang, S.H.; Choi, C.Y.; Kim, M.J.; Kim, B.S. Additive effect of endothelial progenitor cell mobilization and bone marrow mononuclear cell transplantation on angiogenesis in mouse ischemic limbs. *J. Biomed. Sci.* 2007, 14, 323-330. [CrossRef]
41. Gan, L.; Matsuura, H.; Ichiki, T.; Yin, X.; Miyazaki, R.; Hashimoto, T.; Cui, J.; Takeda, K.; Sunagawa, K. Improvement of neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells from diabetic mice by ex vivo pretreatment with resveratrol. *Hypertens. Res.* 2009, 32, 542-547. [CrossRef] [PubMed]
42. Liu, Q.; Chen, Z.; Terry, T.; McNatt, J.M.; Willerson, J.T.; Zoldhelyi, P. Intra-arterial transplantation of adult bone marrow cells restores blood flow and regenerates skeletal muscle in ischemic limbs. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2009, 43, 433-443. [CrossRef]
43. Brenes, R.A.; Jadlowiec, C.C.; Bear, M.; Hashim, P.; Protack, C.D.; Li, X.; Lv, W.; Collins, M.J.; Dardik, A. Toward a mouse model of hind limb ischemia to test therapeutic angiogenesis. *J. Vasc. Surg.* 2012, 56, 1669-1679; discussion 1679. [CrossRef] [PubMed]
44. Reis, P.E.; de Carvalho, L.P.; Yasumura, E.; da Silva, F.H.; Garcia, B.C.; Beutel, A.; Sacramento, C.B.; Baptista-Silva, J.C.; de Campos, R.R.; Takiya, C.M.; et al. Impact of angiogenic therapy in the treatment of critical lower limb ischemia in an animal model. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2014, 48, 207-216. [CrossRef] [PubMed]
45. Kuwahara, G.; Nishinakamura, H.; Kojima, D.; Tashiro, T.; Kodama, S. GM-CSF treated F4/80+ BMCs improve murine hind limb ischemia similar to M-CSF differentiated macrophages. *PLoS ONE* 2014, 9, e106987. [CrossRef] [PubMed]
46. Capoccia, B.J.; Robson, D.L.; Levac, K.D.; Maxwell, D.J.; Hohm, S.A.; Neelamkavil, M.J.; Bell, G.I.; Xenocostas, A.; Link, D.C.; Piwnicka-Worms, D.; et al. Revascularization of ischemic limbs after transplantation of human bone marrow cells with high aldehyde dehydrogenase activity. *Blood* 2009, 113, 5340-5351. [CrossRef]
47. Rahnemai-Azar, A.; D'Ippolito, G.; Gomez, L.A.; Reiner, T.; Vazquez-Padron, R.I.; Perez-Stable, C.; Roos, B.A.; Pham, S.M.; Schiller, P.C. Human marrow-isolated adult multilineage-inducible (MIAMI) cells protect against peripheral vascular ischemia in a mouse model. *Cytotherapy* 2011, 13, 179-192. [CrossRef]
48. Li, S.; Zhou, B.; Han, Z.C. Therapeutic neovascularization by transplantation of mobilized peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia. A comparison between CD34+ and CD34- mononuclear cells. *Thromb. Haemost.* 2006, 95, 301-311. [PubMed]
49. Padilla, L.; Arguero-Sanchez, R.; Rodriguez-Trejo, J.M.; Carranza-Castro, P.H.; Suarez-Cuenca, J.A.; Polaco-Castillo, J.; DiSilvio-Lopez, M.; Lopez-Gutierrez, J.; Olguin-Juarez, H.; Hernandez-Patricio, A.; et al. Effect of autologous transplant of peripheral blood mononuclear cells in combination with proangiogenic factors during experimental revascularization of lower limb ischemia. *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* 2020, 14, 600-608. [CrossRef]
50. Liu, J.; Qiu, P.; Qin, J.; Wu, X.; Wang, X.; Yang, X.; Li, B.; Zhang, W.; Ye, K.; Peng, Z.; et al. Allogeneic adipose-derived stem cells promote ischemic muscle repair by inducing M2 macrophage polarization via the HIF-1 α / IL-10 pathway. *Stem. Cells* 2020, 38, 1307-1320. [PubMed]
51. Rybalko, V.; Hsieh, P.L.; Ricles, L.M.; Chung, E.; Farrar, R.P.; Suggs, L.J. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells and macrophages for ischemic skeletal muscle repair. *Regen. Med.* 2017, 12, 153-167. [CrossRef] [PubMed]

52. Jin, E.; Chae, D.S.; Son, M.; Kim, S.W. Angiogenic characteristics of human stromal vascular fraction in ischemic hindlimb. *Int. J. Cardiol.* 2017, 234, 38-47. [CrossRef] [PubMed]
53. Prather, W.R.; Toren, A.; Meiron, M.; Ofir, R.; Tschope, C.; Horwitz, E.M. The role of placental-derived adherent stromal cell (PLX-PAD) in the treatment of critical limb ischemia. *Cytotherapy* 2009, 11, 427-434. [CrossRef] [PubMed]
54. Zahavi-Goldstein, E.; Blumenfeld, M.; Fuchs-Telem, D.; Pinzur, L.; Rubin, S.; Aberman, Z.; Sher, N.; Ofir, R. Placenta-derived PLX-PAD mesenchymal-like stromal cells are efficacious in rescuing blood flow in hind limb ischemia mouse model by a dose and site-dependent mechanism of action. *Cytotherapy* 2017, 19, 1438-1446. [CrossRef] [PubMed]
55. Soria-Juan, B.; Escacena, N.; Capilla-Gonzalez, V.; Aguilera, Y.; Llanos, L.; Tejedo, J.R.; Bedoya, F.J.; Juan, V.; De la Cuesta, A.; Ruiz-Salmeron, R.; et al. Cost-Effective, Safe, and Personalized Cell Therapy for Critical Limb Ischemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Immunol.* 2019, 10, 1151. [CrossRef]
56. Kim, Y.; Kim, H.; Cho, H.; Bae, Y.; Suh, K.; Jung, J. Direct comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissues and bone marrow in mediating neovascularization in response to vascular ischemia. *Cell Physiol. Biochem.* 2007, 20, 867-876. [CrossRef]
57. Wang, Z.; Zheng, L.; Lian, C.; Qi, Y.; Li, W.; Wang, S. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Relieve Hind Limb Ischemia by Promoting Angiogenesis in Mice. *Stem. Cells Dev.* 2019, 28, 1384-1397. [CrossRef] [PubMed]
58. Mathew, S.A.; Naik, C.; Cahill, P.A.; Bhonde, R.R. Placental mesenchymal stromal cells as an alternative tool for therapeutic angiogenesis. *Cell Mol. Life Sci.* 2020, 77, 253-265. [CrossRef] [PubMed]
59. Cobellis, G.; Maione, C.; Botti, C.; Coppola, A.; Silvestroni, A.; Lillo, S.; Schiavone, V.; Molinari, A.M.; Sica, V. Beneficial effects of VEGF secreted from stromal cells in supporting endothelial cell functions: Therapeutic implications for critical limb ischemia. *Cell Transplant.* 2010, 19, 1425-1437. [CrossRef]
60. Song, Y.; Zhang, T.J.; Li, Y.; Gao, Y. Mesenchymal Stem Cells Decrease M1/M2 Ratio and Alleviate Inflammation to Improve Limb Ischemia in Mice. *Med. Sci. Monit.* 2020, 26, e923287. [CrossRef]
61. Asahara, T.; Murohara, T.; Sullivan, A.; Silver, M.; van der Zee, R.; Li, T.; Witzenbichler, B.; Schatteman, G.; Isner, J.M. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997, 275, 964-967. [CrossRef]
62. Patel, J.; Donovan, P.; Khosrotehrani, K. Concise Review: Functional Definition of Endothelial Progenitor Cells: A Molecular Perspective. *Stem Cells Transl. Med.* 2016, 5, 1302-1306. [CrossRef]
63. Edwards, N.; Langford-Smith, A.W.W.; Wilkinson, F.L.; Alexander, M.Y. Endothelial Progenitor Cells: New Targets for Therapeutics for Inflammatory Conditions with High Cardiovascular Risk. *Front. Med.* 2018, 5, 200. [CrossRef] [PubMed]
64. Chopra, H.H.M.K.; Kwong, D.L.; Zhang, C.F.; Pow, E.H.N. Insights into Endothelial Progenitor Cells: Origin, Classification, Potentials, and prospects. *Stem. Cell Int.* 2018, 2018, 24. [CrossRef]
65. Medina, R.J.; Barber, C.L.; Sabatier, F.; Dignat-George, F.; Melero-Martin, J.M.; Khosrotehrani, K.; Ohneda, O.; Randi, A.M.; Chan, J.K.Y.; Yamaguchi, T.; et al. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem. Cells Transl. Med.* 2017, 6, 1316-1320. [CrossRef]
66. Le Ricousse-Roussanne, S.; Barateau, V.; Contreres, J.O.; Boval, B.; Kraus-Berthier, L.; Tobelem, G. Ex vivo differentiated endothelial and smooth muscle cells from human cord blood progenitors home to the angiogenic tumor vasculature. *Cardiovasc. Res.* 2004, 62, 176-184. [CrossRef]
67. Fowkes, F.G.; Aboyans, V.; Fowkes, F.J.; McDermott, M.M.; Sampson, U.K.; Criqui, M. H. Peripheral artery disease: Epidemiology and global perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017, 14, 156-170. [CrossRef] [PubMed]
68. Ratajczak, M.Z.; Zuba-Surma, E.K.; Machalinski, B.; Ratajczak, J.; Kucia, M. Very small embryonic-like (VSEL) stem cells: Purification from adult organs, characterization, and biological significance. *Stem. Cell Rev.* 2008, 4, 89-99. [CrossRef] [PubMed]
69. Walter, D.H.; Krankenberg, H.; Balzer, J.O.; Kalka, C.; Baumgartner, I.; Schluter, M.; Tonn, T.; Seeger, F.; Dimmeler, S.; Lindhoff-Last, E.; et al. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: A randomized-start, placebo-controlled pilot trial (PROVASA). *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011, 4, 26-37. [CrossRef]

70. Matoba, S.; Tatsumi, T.; Murohara, T.; Imaizumi, T.; Katsuda, Y.; Ito, M.; Saito, Y.; Uemura, S.; Suzuki, H.; Fukumoto, S.; et al. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am. Heart J.* 2008, 156, 1010-1018. [CrossRef] [PubMed]
71. Amann, B.; Luedemann, C.; Ratei, R.; Schmidt-Lucke, J.A. Autologous bone marrow cell transplantation increases leg perfusion and reduces amputations in patients with advanced critical limb ischemia due to peripheral artery disease. *Cell Transplant.* 2009, 18, 371-380. [CrossRef]
72. Guo, J.; Guo, L.; Cui, S.; Tong, Z.; Dardik, A.; Gu, Y. Autologous bone marrow-derived mononuclear cell therapy in Chinese patients with critical limb ischemia due to thromboangiitis obliterans: 10-year results. *Stem. Cell Res. Ther.* 2018, 9, 43. [CrossRef]
73. Ruiz-Salmeron, R.; de la Cuesta-Diaz, A.; Constantino-Bermejo, M.; Perez-Camacho, I.; Marcos-Sanchez, F.; Hmadcha, A.; Soria, B. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cell Transplant.* 2011, 20, 1629-1639. [CrossRef] [PubMed]
74. Huang, P.; Li, S.; Han, M.; Xiao, Z.; Yang, R.; Han, Z.C. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factormobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes. Care* 2005, 28, 2155-2160. [CrossRef] [PubMed]
75. Mohammadzadeh, L.; Samedanifard, S.H.; Keshavarzi, A.; Alimoghaddam, K.; Larijani, B.; Ghavamzadeh, A.; Ahmadi, A.S.; Shojaeifard, A.; Ostadali, M.R.; Sharifi, A.M.; et al. Therapeutic outcomes of transplanting autologous granulocyte colonystimulating factor-mobilised peripheral mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2013, 121, 48-53. [CrossRef] [PubMed]
76. Ozturk, A.; Kucukardali, Y.; Tangi, F.; Erikci, A.; Uzun, G.; Bashekim, C.; Sen, H.; Terekci, H.; Narin, Y.; Ozyurt, M.; et al. Therapeutical potential of autologous peripheral blood mononuclear cell transplantation in patients with type 2 diabetic critical limb ischemia. *J. Diabetes Complicat.* 2012, 26, 29-33. [CrossRef] [PubMed]
77. Dubsky, M.; Jirkovska, A.; Bem, R.; Fejfarova, V.; Pagacova, L.; Sixta, B.; Varga, M.; Langkramer, S.; Sykova, E.; Jude, E.B. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013, 29, 369-376. [CrossRef] [PubMed]
78. Tateishi-Yuyama, E.; Matsubara, H.; Murohara, T.; Ikeda, U.; Shintani, S.; Masaki, H.; Amano, K.; Kishimoto, Y.; Yoshimoto, K.; Akashi, H.; et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: A pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360, 427-435. [CrossRef]
79. Arai, M.; Misao, Y.; Nagai, H.; Kawasaki, M.; Nagashima, K.; Suzuki, K.; Tsuchiya, K.; Otsuka, S.; Uno, Y.; Takemura, G.; et al. Granulocyte colony-stimulating factor: A noninvasive regeneration therapy for treating atherosclerotic peripheral artery disease. *Circ. J.* 2006, 70, 1093-1098. [CrossRef] [PubMed]
80. Huang, P.P.; Yang, X.F.; Li, S.Z.; Wen, J.C.; Zhang, Y.; Han, Z.C. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow-mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. *Thromb. Haemost.* 2007, 98, 1335-1342. [CrossRef] [PubMed]
81. Li, M.; Zhou, H.; Jin, X.; Wang, M.; Zhang, S.; Xu, L. Autologous bone marrow mononuclear cells transplant in patients with critical leg ischemia: Preliminary clinical results. *Exp. Clin. Transplant* 2013, 11, 435-439. [CrossRef]
82. Teraa, M.; Sprengers, R.W.; Schutgens, R.E.; Slaper-Cortenbach, I.C.; van der Graaf, Y.; Algra, A.; van der Tweel, I.; Doevendans, P.A.; Mali, W.P.; Moll, F.L.; et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: The randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial. *Circulation* 2015, 131, 851-860.
83. Pignon, B.; Sevestre, M.A.; Kanagaratnam, L.; Pernod, G.; Stephan, D.; Emmerich, J.; Clement, C.; Sarlon, G.; Boulon, C.; Tournois, C.; et al. Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation and

- Its Impact on the Outcome of Patients With Critical Limb Ischemia- Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circ. J.* 2017, 81, 1713-1720. [CrossRef] [PubMed]
84. Lu, D.; Chen, B.; Liang, Z.; Deng, W.; Jiang, Y.; Li, S.; Xu, J.; Wu, Q.; Zhang, Z.; Xie, B.; et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: A double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011, 92, 26-36. [CrossRef]
 85. Dash, N.R.; Dash, S.N.; Routray, P.; Mohapatra, S.; Mohapatra, P.C. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Rejuvenation Res.* 2009, 12, 359-366. [CrossRef] [PubMed]
 86. Gupta, P.K.; Chullikana, A.; Parakh, R.; Desai, S.; Das, A.; Gottipamula, S.; Krishnamurthy, S.; Anthony, N.; Pherwani, A.; Majumdar, A.S. A double blind randomized placebo controlled phase I / II study assessing the safety and efficacy of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stem cell in critical limb ischemia. *J. Transl. Med.* 2013, 11, 143. [CrossRef]
 87. Szabo, G.V.; Kovesd, Z.; Cserepes, J.; Daroczy, J.; Belkin, M.; Acsady, G. Peripheral blood-derived autologous stem cell therapy for the treatment of patients with late-stage peripheral artery disease-results of the short- and long-term follow-up. *Cytotherapy* 2013, 15, 1245-1252. [CrossRef]
 88. Raval, A.N.; Schmuck, E.G.; Tefera, G.; Leitzke, C.; Ark, C.V.; Hei, D.; Centanni, J.M.; de Silva, R.; Koch, J.; Chappell, R.G.; et al. Bilateral administration of autologous CD133+ cells in ambulatory patients with refractory critical limb ischemia: Lessons learned from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cytotherapy* 2014, 16, 1720-1732. [CrossRef] [PubMed]
 89. Lara-Hernandez, R.; Lozano-Vilardell, P.; Blanes, P.; Torreguitart-Mirada, N.; Galmes, A.; Besalduch, J. Safety and efficacy of therapeutic angiogenesis as a novel treatment in patients with critical limb ischemia. *Ann. Vasc. Surg.* 2010, 24, 287-294. [CrossRef] [PubMed]
 90. Kinoshita, M.; Fujita, Y.; Katayama, M.; Baba, R.; Shibakawa, M.; Yoshikawa, K.; Katakami, N.; Furukawa, Y.; Tsukie, T.; Nagano, T.; et al. Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis* 2012, 224, 440-445. [CrossRef]
 91. Dong, Z.; Chen, B.; Fu, W.; Wang, Y.; Guo, D.; Wei, Z.; Xu, X.; Mendelsohn, F.O. Transplantation of purified CD34+ cells in the treatment of critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2013, 58, 404-411 e3. [CrossRef]
 92. Fujita, Y.; Kinoshita, M.; Furukawa, Y.; Nagano, T.; Hashimoto, H.; Hirami, Y.; Kurimoto, Y.; Arakawa, K.; Yamazaki, K.; Okada, Y.; et al. Phase II clinical trial of CD34+ cell therapy to explore endpoint selection and timing in patients with critical limb ischemia. *Circ. J.* 2014, 78, 490-501. [CrossRef] [PubMed]
 93. Powell, R.J.; Marston, W.A.; Berceli, S.A.; Guzman, R.; Henry, T.D.; Longcore, A.T.; Stern, T.P.; Watling, S.; Bartel, R.L. Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treat critical limb ischemia: The randomized, double-blind, placebo-controlled RE-STORE-CLI trial. *Mol. Ther.* 2012, 20, 1280-1286. [CrossRef]
 94. Losordo, D.W.; Kibbe, M.R.; Mendelsohn, F.; Marston, W.; Driver, V.R.; Sharafuddin, M.; Teodorescu, V.; Wiechmann, B.N.; Thompson, C.; Kraiss, L.; et al. A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012, 5, 821-830. [CrossRef]
 95. Liotta, F.; Annunziato, F.; Castellani, S.; Boddi, M.; Alterini, B.; Castellini, G.; Mazzanti, B.; Cosmi, L.; Acquafresca, M.; Bartalesi, F.; et al. Therapeutic Efficacy of Autologous Non-Mobilized Enriched Circulating Endothelial Progenitors in Patients With Critical Limb Ischemia- The SCELTA Trial. *Circ. J.* 2018, 82, 1688-1698. [CrossRef]
 96. Fang, G.; Jiang, X.; Fang, Y.; Pan, T.; Liu, H.; Ren, B.; Wei, Z.; Gu, S.; Chen, B.; Jiang, J.; et al. Autologous peripheral blood-derived stem cells transplantation for treatment of no-option angiitis-induced critical limb ischemia: 10-year management experience. *Stem. Cell Res. Ther.* 2020, 11, 458. [CrossRef] [PubMed]
 97. Sharma, S.; Pandey, N.N.; Sinha, M.; Kumar, S.; Jagia, P.; Gulati, G.S.; Gond, K.; Mohanty, S.; Bhargava, B. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Safety and Therapeutic Efficacy of Angiogenesis Induced by Intraarterial Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells in

- Patients with Severe Peripheral Arterial Disease. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2021, 32, 157-163. [CrossRef] [PubMed]
98. De Angelis, B.; Gentile, P.; Orlandi, F.; Bocchini, I.; Di Pasquali, C.; Agovino, A.; Gizzi, C.; Patrizi, F.; Scioli, M.G.; Orlandi, A.; et al. Limb rescue: A new autologous-peripheral blood mononuclear cells technology in critical limb ischemia and chronic ulcers. *Tissue. Eng. Part C Methods* 2015, 21, 423-435. [CrossRef] [PubMed]
 99. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211-228.
 100. Miyazaki T, Kitagawa Y, Toriyama K, Kobori M, Torii S. Isolation of two human fibroblastic cell populations with multiple but distinct potential of mesenchymal differentiation by ceiling culture of mature fat cells from subcutaneous adipose tissue. *Differentiation* 2005;73:69-78.
 101. Murohara T. Autologous adipose tissue as a new source of progenitor cells for therapeutic angiogenesis. *J Cardiol* 2009;53:155-163.
 102. Murohara T, Kondo K. Therapeutic angiogenesis with adipose tissue-derived regenerative cells. In: Higashi Y, Murohara T, editors. *Therapeutic Angiogenesis*. Singapore: Springer; 2016. pp. 67-79.
 103. Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004;109:1292-1298.
 104. Nakagami H, Maeda K, Morishita R, et al. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2542-2547.
 105. Kondo K, Shintani S, Shibata R, et al. Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:61-66.
 106. Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, Bouloumié A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation* 2004;110:349-355.
 107. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 2004;109:656-663.
 108. Moon MH, Kim SY, Kim YJ, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve postnatal neovascularization in a mouse model of hindlimb ischemia. *Cell Physiol Biochem* 2006;17:279-290.
 109. Sumi M, Sata M, Toya N, Yanaga K, Ohki T, Nagai R. Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis. *Life Sci* 2007;80:559-565.
 110. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, et al. IFATS collection: human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function. *Stem Cells* 2009;27:230-237.
 111. Takahashi M. Adipose tissue: an alternative source for therapeutic angiogenesis. *Circ J* 2012;76:1597-1598.
 112. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol* 2006;24:150-154.
 113. Suga H, Shigeura T, Matsumoto D, et al. Rapid expansion of human adipose-derived stromal cells preserving multipotency. *Cytotherapy* 2007;9:738-745.
 114. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res* 2008;102:77-85.
 115. Zannettino AC, Paton S, Arthur A, et al. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo. *J Cell Physiol* 2008;214:413-421.
 116. Amos PJ, Shang H, Bailey AM, Taylor A, Katz AJ, Peirce SM. IFATS collection: the role of human adipose-derived stromal cells in inflammatory microvascular remodeling and evidence of a perivascular phenotype. *Stem Cells* 2008;26:2682-2690.
 117. Benoit, E.; O'Donnell, T.F.; Patel, A.N. Safety and efficacy of autologous cell therapy in critical limb ischemia: A systematic review. *Cell Transplant.* 2013, 22, 545562. [CrossRef]

118. Zou, H.; Otani, A.; Oishi, A.; Yodoi, Y.; Kameda, T.; Kojima, H.; Yoshimura, N. Bone marrow-derived cells are differentially involved in pathological and physiological retinal angiogenesis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010, 391, 1268-1273. [CrossRef]
119. Li Calzi, S.; Neu, M.B.; Shaw, L.C.; Kielczewski, J.L.; Moldovan, N.I.; Grant, M.B. EPCs and pathological angiogenesis: When good cells go bad. *Microvasc. Res.* 2010, 79, 207-216. [CrossRef]
120. Lyden, D.; Hattori, K.; Dias, S.; Costa, C.; Blaikie, P.; Butros, L.; Chadburn, A.; Heissig, B.; Marks, W.; Witte, L.; et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat. Med.* 2001, 7, 1194-1201. [CrossRef] [PubMed]
121. Gao, D.; Nolan, D.; McDonnell, K.; Vahdat, L.; Benezra, R.; Altorki, N.; Mittal, V. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells contribute to the angiogenic switch in tumor growth and metastatic progression. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* 2009, 1796, 33-40. [CrossRef] [PubMed]
122. Wickersheim, A.; Kerber, M.; de Miguel, L.S.; Plate, K.H.; Machein, M.R. Endothelial progenitor cells do not contribute to tumor endothelium in primary and metastatic tumors. *Int. J. Cancer* 2009, 125, 1771-1777. [CrossRef] [PubMed]
123. Frantisek Jaluvka, Peter Ihnat, Juraj Madaric, Adela Vrtkova, Jaroslav Janosek and Vaclav Prochazka Current Status of Cell-Based Therapy in Patients with Critical Limb Ischemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 8999.
124. Toyoaki Murohara. Therapeutic Angiogenesis with Somatic Stem Cell Transplantation *Korean Circ J.* 2020 Jan;50 (1):12-21. English. Published online Oct 08, 2019. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0288>
125. Beltran-Camacho, L.; Jimenez-Palomares, M.; Rojas-Torres, M.; Sanchez-Gommar, I.; Rosal-Vela, A.; Eslava-Alcon, S.; Perez-Segura, M.C.; Serrano, A.; Antequera-Gonzalez, B.; Alonso-Pinero, J.A.; et al. Identification of the initial molecular changes in response to circulating angiogenic cells-mediated therapy in critical limb ischemia. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2020, 11, 106. [CrossRef]
126. Luda Beltran-Camacho, Marta Rojas-Torres, Ma Carmen Duran-Ruiz. Current Status of Angiogenic Cell Therapy and Related Strategies Applied in Critical Limb Ischemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2335. <https://doi.org/10.3390/ijms22052335>
127. Літвінова Н.Ю., Черняк В.А., Мішалов В.Г. Дизайн дослідження застосування генної, клітинної терапії для лікування хворих із нереконструктабельною ХКІНК. XIII Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути”, м. Київ, 26 лютого 2021 року. С. 137-147.
128. Літвінова Н.Ю., Черняк В.А., Кефелі-Яновська О.І., Дубенко Д.Є. Методика лікування хворих із нереконструктабельною хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок із застосуванням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин. “Серце і судини” №1(65), 2019, С.5-12.
129. Літвінова Н.Ю., Черняк В.А., Кефелі-Яновська О.І., Дубенко Д.Є. Трансплантація аутологічних стовбурових тканин, виділених із жирової тканини в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок Тези Матеріали XXIV зїзду хірургів України 26-28 вересня, м. Київ. 2018. С. 360.

6. CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL, NEUROIMAGING AND HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF MIGRAINE STATUS AND APPROACHES TO ITS TREATMENT

Iuliia Didkova

Medical Centre «Madbud», Kyiv, Ukraine

КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНА ТА ГЕМОДИНАМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІГРЕНОЗНОГО СТАТУСУ ТА ПІДХОДИ ДО ЙОГО ЛІКУВАННЯ.

Юлія Дідкова

Медичний Центр «Медбуд», м. Київ, Україна

Вступ

Мігрень є однією з частих причин звернення пацієнта до лікаря [1, 2] та посідає третє місце за поширеністю захворювань у світі [1, 2]. Згідно епідеміологічних досліджень, мігрень – це хвороба осіб працездатного віку, віком від 25 до 50 років, що складає близько 68% випадків, і лише у 20% – понад 55 років [1].

Часті приступи мігрені можуть призводити до хронізації хвороби, розвитку таких ускладнень, як мігренозний статус і мігрень індукований інфаркт, які в свою чергу потребують надання невідкладної допомоги та тривалого подальшого лікування.

Традиційно мігрень вважається доброякісним розладом без довгострокових наслідків для мозку. Зазвичай, нейровізуалізаційні дослідження пацієнтам з мігренню призначають з метою виключення вторинних причин головного болю. Досить часто в процесі МРТ досліджень визначаються аномалії білої речовини і нерідко виявляють інфарктоподібні ураження головного мозку [3]. В ряді джерел наведені дані, які свідчать про те, що пацієнти з мігренню мають підвищений ризик клінічно німих уражень головного мозку по типу астрогліозу які виявлені на МРТ [3, 4, 5, 6]. Патогенез і клінічне значення цих патологічних змін остаточно не з'ясовані. Ряд дослідників повідомляють, що ці зміни збільшуються разом із частотою мігрені, що може вказувати на форму анатомічної прогресії розладу [3, 7] та призводити до формування таких ускладнень, як мігрень індукований інсульт [8].

У ряді робіт проводилось вивчення доплерографічних показників у пацієнтів з різними формами мігрені під час нападу головного болю. При дослідженні було встановлено, що у осіб хворих на мігрень, відмічається порушення реактивності на гіперкапнічне та ортостатичне навантаження, які в свою чергу, пов'язані з порушенням гуморального метаболізму та нейрогенного контуру регуляції мозкового кровообігу, у хворих на мігрень з аурую спостерігалась гіперреактивність на вентиляційне навантаження, що відображає гіперконстрикторну судинну реакцію [9]. В ряді робіт доведено, що особливість гемодинаміки саме в больову фазу мігренозного нападу визначається надлишковим кровонаповненням зовнішніх сонних артерій [9]. Водночас, досить мало робіт, присвячених вивченню гемодинамічних показників у хворих на мігрень в період між нападами головного болю. Спільність механізмів мігрені і цереброваскулярних захворювань (вазоконстрикція мозкових судин та ішемія мозку) у разі тривалого перебігу захворювання за відсутності адекватного лікування призводить, зазвичай, до розвитку хронічної ішемії мозку та в подальшому – до церебрального інсульту [10, 11, 12]. Як хронічне захворювання, мігрень зумовлює структурні зміни у судинах головного мозку [12, 13].

У сучасній літературі обговорюється питання коморбідності мігрени та епілепсії [14, 15, 16, 17]. Як відомо, обидва захворювання можуть супроводжуватися фокальними моторними чи сенсорними розладами, галюцинаціями, змінами поведінки, лабільністю з боку вегетативної нервової системи.

За останні 50 років ряд авторів описували різні зміни ЕЕГ при мігрени, результати проведених досліджень були досить суперечливими. В більшості досліджень описується наявність дифузних змін біоелектричних ритмів з переважанням повільно хвильової активності, пригніченням альфа-ритму [15, 16, 17]. В деяких контрольованих сліпих клінічних дослідженнях було описано підвищену варіабельність ЕЕГ-ритмів [17].

Під час мігрени з зоровою аурую повідомлялось про виникнення повільнохвильової активності білатерально в скронево-тім'яних зонах, зниження амплітуди фоновної активності [15]. Найбільш достовірні зміни на ЕЕГ з однобічною чи двобічною дельта-активністю були зареєстровані під час нападу геміплегічної мігрени та під час нападу мігрени, який супроводжувався втратою свідомості [17, 18].

В одному із останніх сліпих контрольованих досліджень було виявлено зростання тета-активності на ЕЕГ в період між нападами головного болю, дельта-активність була підвищена навіть до початку розвитку головного болю на боці локалізації [19]. В тому ж дослідженні було показано зв'язок між інтенсивністю головного болю під час нападу та зростанням активності дельта-ритмів. Наведені результати вказують, що мігрень пов'язана з наявністю деяких функціональних порушень ритмів головного мозку в період між нападами, які, можливо, викликають активні зміни в стовбурово-діенцефальних структурах [19].

В ряді робіт було показано специфічний вплив регуляторних структур мозку (діенцефальних, лімбічних та стовбурових) на формування між- та внутрішньопівкульних когерентних зв'язків: при ураженні стовбурових структур та гіпокампа в більшості випадків порушувались зв'язки лівої півкулі, а при діенцефальній патології – правої [20]. Лобні та скроневі відведення представляють зони проекції таламічних та лімбічних структур, а центральні татім'яні відведення - це проекції діенцефальних структур. Таким чином, зміни при застосуванні ритмічної фотостимуляції дозволяють виявити функціональні особливості підкірково-кіркових взаємодій, дисфункцію стовбурово-діенцефальних структур, рівень регуляторних процесів у здорових осіб та при хронічній судинній патології, а саме у хворих на мігрень [17, 20, 21].

Тому актуальність проблеми полягає у всебічному комплексному обстеженні пацієнтів з головним болем та в своєчасному встановленні діагнозу мігрени, а відтак у профілактиці ускладнень мігрени, шляхом раціонального, обґрунтованого лікування.

Проаналізувавши дані щодо вивченню мігрени за останні 10 років, слід зазначити, що на сьогоднішній день лише поодинокі роботи присвячені вивченню ускладнень мігрени та шляхів їх адекватного лікування [22, 23, 24, 25]. Зокрема, недостатньо вивчений вплив похідних вальпроєвої кислоти (конвулекс) для припинення мігренозного статусу [26].

Згідно статистичним даним проведених доказових багатоцентрових досліджень ефективність вальпроєвої кислоти для профілактичного лікування мігрени складала 70-80% (показник зниження частоти нападів більше чим на 50%) [22, 23, 24, 25, 26]. На сьогодні, мають місце результати п'яти (Klapper J., 1997; Mathew N.T., Saper J.R., Silberstein S.D., 1995; Kanicki R.G., 1997; Goadsby P.J., Silberstein S.D., 1997) контрольованих досліджень ефективності вальпроатів при мігрени [25, 27]. В усіх випадках вальпроати виявились більш ефективними в порівнянні з плацебо. Зниження частоти щомісячних приступів мігренозного болю на 50% відмітили 44-49% пацієнтів [22, 23, 26].

Karimi N. та співавторами в 2017 р. було опубліковано дані подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження, в якому вивчалась ефективність застосування внутрішньовенного введення розчину солі вальпроєвої кислоти в дозі 400 мг для припинення вираженого мігренозного нападу у хворих на мігрень без аури з інтенсивністю головного болю більше 7 балів по ВАШ. Ефективність інфузійного розчину солі вальпроєвої кислоти вивчалась в порівнянні з застосуванням інфузійного введення 8 мг дексаметазону.

Результати дослідження показали високу ефективність препарату. На відміну від розчину дексаметазону, інфузійний розчин вальпроєвої кислоти легше переносився пацієнтами і мав менше побічних ефектів [28].

Mohsen Foroughipour та співавтори в 2013 році опублікували дані подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому вивчалась ефективність однократного застосування внутрішньовенно вальпроату (Орифіл) в дозі 900 мг в порівнянні з застосуванням 16 мг дексаметазону у хворих з мігренозним статусом. Результати дослідження показали високу ефективність препарату та легшу переносимість його в порівнянні з застосуванням розчину дексаметазону [29].

Все наведене визначає актуальність роботи та доцільність вивчення мігренозного статусу, як однієї з форм ускладнення мігрень та його лікування.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики мігренозного статусу шляхом комплексного клінічного, нейрофізіологічного, нейровізуалізаційного обстеження та оптимізувати лікувальну тактику пацієнтів з мігренозним статусом.

Завдання для вирішення поставленої мети:

1. вивчити клініко-неврологічні особливості хворих з мігренозним статусом.
2. вивчити гемодинамічні особливості у хворих з мігренозним статусом за допомогою ультразвукової доплерографії.
3. дослідити особливості біоелектричної активності головного мозку за допомогою ЕЕГ-картування у хворих з мігренозним статусом.
4. провести аналіз нейровізуалізаційних змін головного мозку у хворих з мігренозним статусом.
5. оптимізувати підходи до лікування мігренозного статусу.

Характеристика обстежених. Для реалізації мети та завдань дослідження проведено було обстежено 50 хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом. Із них 49 жінок і 1 чоловік. Середній вік обстежених $42,34 \pm 11,63$ роки. У 37 із обстежених хворих було встановлено діагноз мігрень без аури, із них жінок – 37 (100%), чоловіків – 0, а у 13 пацієнтів було встановлено діагноз мігрень з аурою із них жінок – 12 (92,3%), чоловіків – 1 (7,7%). Серед хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, було виділено дві групи, до першої групи внесено хворих з мігренью з аурою, що ускладнена мігренозним статусом, до другої – з мігренью без аури, що ускладнена мігренозним статусом.

Групу контролю склали 10 здорових добровольців подібних за демографічними показниками.

Для участі в нашому дослідженні від кожного хворого була отримана письмова згода

Діагноз мігрень, ускладненої мігренозним статусом, встановлювався відповідно до діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації Головного Болю.

Для дослідження використовували наступні критерії відбору пацієнтів: вік від 18 до 50 років, наявність в анамнезі не менше 5 нападів мігренозного головного болю, який тривав більше 72 годин і не припинявся після прийому протимігренозних засобів (нестероїдних протизапальних засобів та триптанів) при відсутності інших супутніх захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення

Для всіх хворих на мігрень при обстеженні було застосовано єдину схемою з використанням формалізованих шкал. Вивчення клініко-неврологічних характеристик складалось з ретельного аналізу анамнезу захворювання, описання якісних характеристик головного болю, оцінювання його інтенсивності, тривалості та частоти нападів, враховувався ступінь впливу головного болю на повсякденну активність хворого. В ході дослідження було проаналізовано такі скарги з боку нервової системи як: головокружіння, нудоту, блювання, парестезії в кінцівках, рухові розлади, також оцінювалась наявність неврологічної мікросимптоматики.

Провівши аналіз анамнестичних даних, встановлено, що 4 осіб (8%) обтяжений сімейний анамнез по материнській лінії, а у 6 пацієнток (12%) на мігрень, що ускладнена

мігренозним статусом в минулому перенесені травми голови. При вивченні картини локалізації болю під час нападу у хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом встановлено, що латералізацію на всю половину голови відмічали 32% пацієнтів, локалізація болю в скроні з іррадіацією в око – 24%, локалізацію болю в скроні з іррадіацією в потилицю відмічало 12%.

Окрім головного болю, під час нападу, хворі на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, вказували на такі симптоми, як запамороченням, нудотою, блюванням, світло- та звукобоязню. Дані опитування наведені на рис. 1.

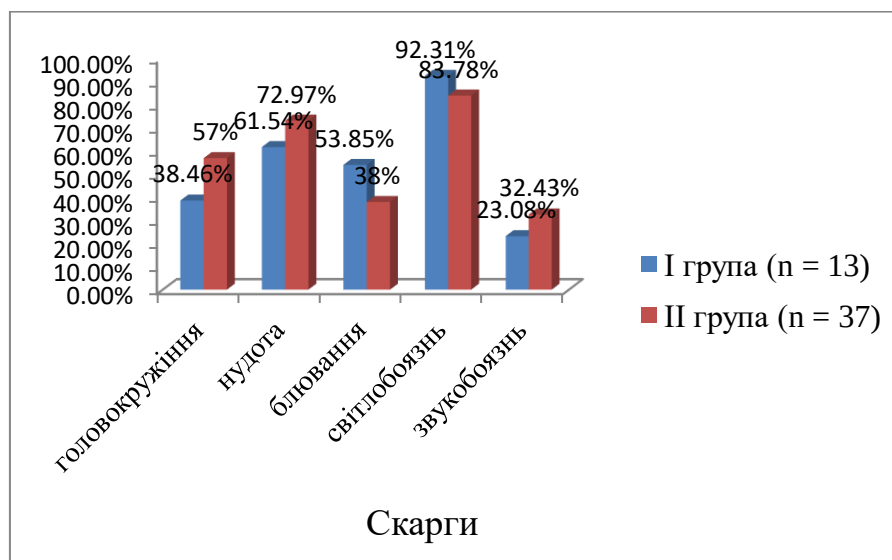


Рис. 1. Співвідношення (%) скарг хворих під час мігренозного нападу, що ускладнений мігренозним статусом

Провівши вивчення неврологічної симптоматики у хворих на мігрень під час мігренозного статусу, виявлено наступні минулі неврологічні симптоми: достовірно часто спостерігався в обох групах симптом Маринеску-Радовичі (53,85% у хворих на мігрень з ауурою та 42,86% в осіб з мігренью без аури) та анізорефлексія (46,15% – в I групі та 42,86% – в II групі). Під час нападу головного болю у осіб хворих на мігрень з ауурою, що ускладнена мігренозним статусом описано порушення мови по типу моторної афазії – 15,39%, геміпарез в кінцівках – 7,69% та диплопію – 7,69%. Статистично достовірної різниці змін у неврологічному статусі під час мігренозного нападу у пацієнтів I та II групи не виявлено, так як вони зустрічаються однаково часто в обох групах ($p=0,51$).

Отже, проаналізувавши зміни неврологічного статусу у хворих на мігрень під час мігренозного статусу, слід зазначити, що у групі пацієнтів з мігренью з ауурою достовірно частіше спостерігається мінуща вогнищева неврологічна симптоматика у вигляді геміпарезу, мовних розладів, диплопії, а такі зміни як анізорефлексія, обмеження рухів очними яблуками в усі сторони зустрічається однаково часто в обох групах. Болі в паравертебральних точках вздовж шийного відділу при пальпації достовірно частіше виникають у пацієнтів групи мігрень без аури.

У 5 пацієнтів першої групи спостерігались типові зорові аури, у вигляді зигзагів та блискавок перед очима, «чорних плям», відчуття «піску в очах», скотоми. 6 хворих відмічали геміплегічний варіант мігренозної аури з різним ступенем втрати рухової активності в однойменних кінцівках тривалістю від кількох хвилин до однієї години, які передували вираженому інтенсивному головному болю, що було підставою до шпиталізації з підозрою на транзиторну ішемічну атаку. 1 пацієнткою описана сенситивна аура у вигляді мінущого оніміння лівої половини тіла без рухливих розладів, за яким слідував сильний однобічний напад головного болю. 1 хворою описана смакова аура з специфічними смаковими

відчуттями в ротовій порожнині та прагненням солодкого, які передували класичному нападу мігрені. У 5 хворих з геміплегічною формою мігрені виявилось обтяження сімейного анамнезу по лінії матері.

Провівши аналіз опитувальників по шкалі ВАШ під час нападу, хворі на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, зазначали високий рівень інтенсивності головного болю (61,54% хворих на мігрень з аурую та 48,65% хворих на мігрень без аури оцінили біль в 10 балів по ВАШ; 23,08% першої групи і 13,51% хворі другої групи - в 9 балів). Таким чином, 68% хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, оцінювали інтенсивність болю, як дуже високий. Окрім того, хворі на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, також відмічали біль менш вираженої інтенсивності і оцінювали його згідно опитувальника ВАШ в 6 балів (8,11%) та 7 балів (16,22%). Результати представлені на рис. 2.

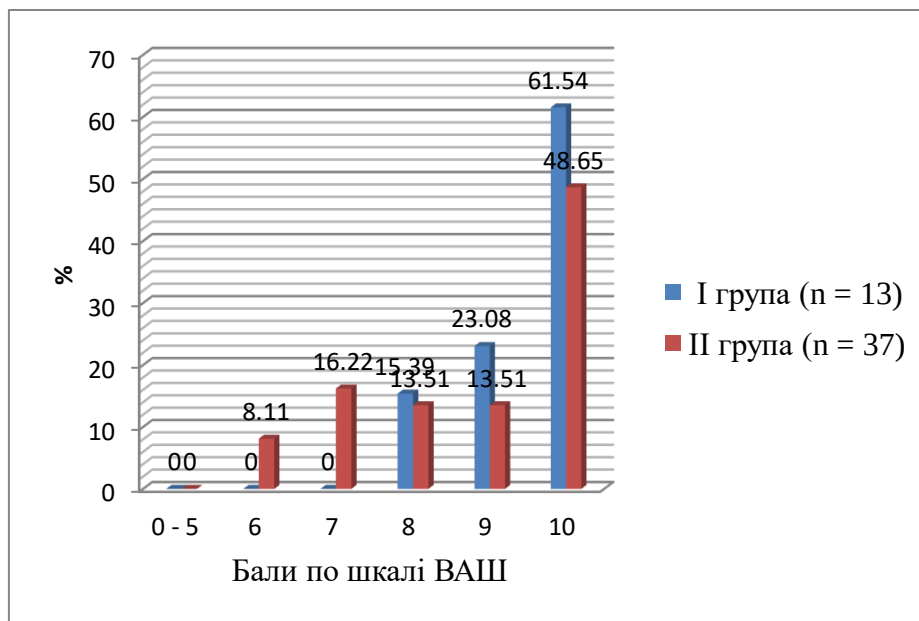


Рис.2. Оцінка інтенсивності болю у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом під час нападу

За допомогою опитувальника MIDAS в ході дослідження вивчили вплив мігрені на повсякденну активність та працездатність хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом за останні 3 місяці. 100% серед осіб хворих на мігрень з аурую та 83,78% серед пацієнтів з мігренню без аури відповідали IV ступеню соціальної дезадаптації, 16,22% серед осіб другої групи III ступеню.

Вивчивши та проаналізувавши показники церебральної гемодинаміки у хворих на мігрень з аурую, що ускладнена мігренозним статусом, була встановлена статистично достовірна відмінність показників середньої ЛШК по правій та лівій середнім мозковим артеріям $78,23 \pm 26,27$ см/с ($p=0,04$) і $82,46 \pm 25,01$ см/с ($p=0,007$) відповідно та по базилярній артерії $43,54 \pm 9,45$ см/с ($p=0,004$) в порівнянні з групою практично здорових (ЛШК по правій СМА $61,7 \pm 7,42$ см/с, по лівій СМА $64,4 \pm 10,29$ см/с, по БА $31,8 \pm 7,04$ см/с). Статистично достовірну різницю по показниках середньої ЛШК по правій СМА $77,37 \pm 25,8$ см/с та по БА $42,0 \pm 14,64$ см/с ($p=0,009$ та $0,048$ відповідно) також було виявлено у групі хворих на мігрень без аури. Слід зазначити, що у осіб хворих на мігрень без аури було виявлено статистично достовірне зниження середньої ЛШК по правій $31,14 \pm 7,67$ см/с ($p=0,017$) та лівій $32,91 \pm 10,17$ см/с ($p=0,05$) хребцевим артеріям порівняно з групою контролю (ЛШК по правій ХА $37,7 \pm 8,88$ см/с та по лівій ХА $38,3 \pm 9,52$ см/с). В період між нападами індекс резистентності у хворих на мігрень з аурую, що ускладнена мігренозним статусом, становив по правій СМА $0,64 \pm 0,02$ ($p=0,003$), лівій СМА $0,65 \pm 0,02$ ($p=0,03$), правій ХА $0,56 \pm 0,04$

($p=0,001$), лівій ХА $0,60\pm0,01$ ($p=0,001$) та по БА $0,57\pm0,04$ ($p=0,002$) і є достовірно вищий за такий в контрольній групі (РІ по правій СМА $0,56\pm0,01$, по лівій СМА $0,55\pm0,01$, по правій ХА $0,51\pm0,01$, по лівій ХА $0,53\pm0,01$, по БА $0,53\pm0,01$). Отримані результати вказують, що у хворих на мігрень з аурою з частими та затяжними мігренозними пароксизмами спостерігається підвищений тонус судинної стінки магістральних судин навіть в період між нападами. У групі хворих на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, в період між нападами індекс резистентності по лівій СМА $0,60\pm0,02$ ($p=0,04$), правій ХА $0,57\pm0,01$ ($p=0,01$) та по БА $0,58\pm0,01$ ($p=0,03$) статистично достовірно перевищує значення такого ж у групі практично здорових.

Отже, отримані дані вивчення стану церебральної гемодинаміки у хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом статистично достовірно відрізняється від таких показників у контрольній групі і вказує на зрив їх компенсації.

Застосувавши статистичний метод багатофакторного дисперсійного аналізу, було вивчено взаємозв'язок між змінами ЛШК по середньомозкових, хребцевих та базиллярній артеріям та розвитком дрібних гіперінтенсивних на T2ВІ та гіпо- чи ізоінтенсивних на T1ВІ вогнищ згідно даним МРТ головного мозку, у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом. Отримані результати вказують, що зміни ЛШК по правій та лівій СМА статистично достовірно впливають на розвиток дрібних вогнищ гліозу, у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, F-критерій Фішера становить 37,72 та 17,13 відповідно при $p=0,0001$ ($p<0,05$), менш виражений вплив на структурні зміни речовини головного мозку відіграють зміни ЛШК по базиллярній артерії, F-критерій Фішера рівний 6,77, $p=0,014$ ($p<0,05$), при цьому рівень ЛШК по хребцевим артеріям не впливає на розвиток структурних змін речовини головного мозку, F-критерій становить 0,62, $p=0,438$ для правої ХА, та 0,02 при $p=0,881$ для лівої ХА. Статистично достовірно доведено взаємозв'язок між наявністю дрібновогнищевих змін речовини головного мозку, що виявлено на МРТ та розвитком минулої вогнищевої неврологічної симптоматики під час нападу мігрені, що ускладнена мігренозним статусом, F-критерій Фішера в даному випадку становив 171,47, $p=0,00001$ ($p<0,05$).

Провівши вивчення ЕЕГ хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом в період між нападами, було встановлено, що у хворих на мігрень без аури у 22,73% випадків зустрічається поліритмічна (дезорганізована) картограма, а у хворих на мігрень з аурою частіше зустрічається умовно-нормальний тип ЕЕГ (50%).

Дослідивши ЕЕГ-картування пацієнтів з мігренозним статусом, виявлено зниження реактивності кори великих півкуль за показниками альфа-хвиль, що більш активно проявлялось в групі пацієнтів з мігренью без аури, а також активацію у цих пацієнтів дельта-ритму (рис.3).

В ході дослідження проводилось вивчення комп'ютерної характеристики зонального розподілу питомої ваги основних частотних діапазонів електричної активності головного мозку у пацієнтів з мігренью з аурою та мігренью без аури. Найбільш високі кореляції було отримано в лобних міжпівкульних парах (F3-F4, $r=0,97$) в групі хворих на мігрень з аурою та в лобно-базальних (Fp1-Fp2 $r=0,98$), лобних (F3-F4, $r=0,97$) та центральних (C3-C4, $r=0,97$) міжпівкульних парах в групі хворих на мігрень без аури. Після проведеної проби з ритмічною фотостимуляцією, спостерігалось зниження значення коефіцієнта кореляції по лобним, потиличним та тім'яним міжпівкульним парам у хворих I групи та по лобним і скронеvim парам у хворих II групи, в той час, як в контрольній групі коефіцієнт кореляції зростає по лобним, центральним та тім'яним парам. Отже, отриманий результат може вказувати на тенденцію до послаблення інтегративних кіркових впливів.

В групі хворих на мігрень з аурою, що ускладнена мігренозним статусом, в тета-діапазоні рівень високих кореляційних зв'язків між півкулями знижується і становить 62,5% на фонових пробах і 75% після ритмічної фотостимуляції, відмічається ослаблення кореляційних зв'язків, які відповідають значній силі кореляції: 37,5% при фоновій пробі та 12,5% при фотостимуляції. В групі хворих на мігрень без аури після проведення ритмічної

фотостимуляції також відмічається статистично достовірне послаблення кореляційних міжпівкульних взаємодій. Отримані дані вказують, що у хворих з різними формами мігрені, що ускладнена мігренозним статусом рівень кірково-лімбічних взаємодій статистично значимо знижується в порівнянні з групою практично здорових.

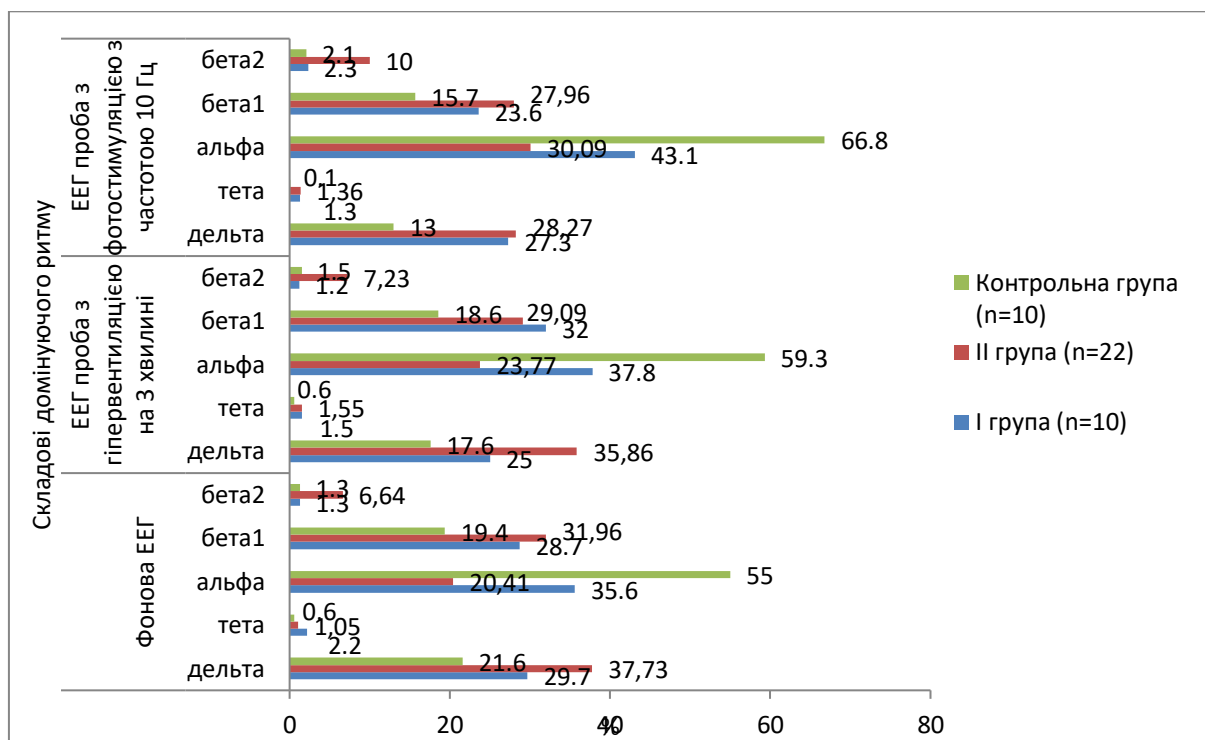


Рис.3. Порівняльна характеристика складових домінуючого ритму на фоновій ЕЕГ та ЕЕГ з функціональними пробами у пацієнтів з мігренью з аурую (I група), мігренью без аури (II група) та у контрольній групі ($p < 0,05$)

Аналіз розподілу кореляційних зв'язків в межах півкулі показав, що концентрація високих кореляцій в альфа-діапазоні при фоновому записі в осіб I групи переважає в правих лобно-базальних, потилично-скроневих парах (Fp2-F4 $r=0,98$; O2-T4 $r=0,96$) та в лівих центрально-скроневих парах (C3-P3 $r=0,98$), а у хворих II групи переважають високі концентрації кореляційних зв'язків в лівих лобно-скронево-тім'яних зонах (F7-T3 $r=0,97$; F7-Fp1 $r=0,97$; F7-F3 $r=0,97$) та правій скронево-тім'яній області (F8-T4 $r=0,98$) і статистично достовірно вищі чим у здорових осіб.

Провівши аналіз розподілу в межах півкулі кореляційних зв'язків в тета-діапазоні на фоновій пробі, у хворих на мігрень з аурую спостерігається достовірно висока питома вага слабких кореляційних зв'язків переважно в лівих скронево-тім'яних, скронево-центрально-тім'яних парах (F7-Fp1 $r=0,07$; F7-F3 $r=0,09$; F7-T3 $r=0,23$; F7-C3 $r=0,27$; F7-P3 $r=0,29$), а в O1-F7 на відсутність зв'язку ($r=-0,04$). В групі хворих на мігрень без аури питома вага слабких кореляцій нижча і спостерігається переважно в лівихтім'яних парах зв'язків (P3-F7 $r=0,55$ та P3-Fp1 $r=0,46$), а концентрація високих кореляцій в даній групі припадає переважно на праві скронево-тім'яні пари (F8-T4 $r=0,95$; Fp2-T4 $r=0,94$).

На основі проведених обчислень можна зробити висновки, що перевага високих внутрішньопівкульних кореляцій в альфа-діапазоні в правій півкулі у хворих на мігрень з аурую, що ускладнена мігренозним статусом може вказувати на підвищений вплив діенцефальних структур, а перевага високих кореляцій в альфа-діапазоні в хворих на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, які не змінюються після ритмічної фотостимуляції, з переважною локалізацією в лівій півкулі може вказувати на переважання впливу лімбічних структур.

Провівши вивчення МРТ зображень головного мозку хворих мігренню, ускладненою мігренозним статусом, було виявлено зміни в білій речовині півкуль головного мозку в області базальних гангліїв, що відповідають ознакам зон гліозу. Кількість вогнищ гліозу у групі хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом достовірно вища і становить $1,2 \pm 0,24$, порівняно з групою контролю $0,1 \pm 0,1$, де подібні вогнища зустрічаються достовірно рідко ($p=0,019$). Середнє значення їх розмірів у групі хворих на мігрень становить $0,2 \pm 0,09$ см, в контрольній групі $0,02 \pm 0,02$ см ($p=0,03$), і є достовірно вищим, ніж в контрольній групі. В ході дослідження було вивчено лінійні розміри передніх рогів бічних шлуночків на МРТ: середня ширина переднього рогу правого шлуночка у пацієнтів з мігренню, що ускладнена мігренозним статусом, становить $0,72 \pm 0,03$ см, в контрольній групі $0,56 \pm 0,03$ см ($p=0,0028$), середня ширина переднього рогу лівого шлуночка у пацієнтів з мігренню становить $0,74 \pm 0,03$ см, в контрольній групі $0,55 \pm 0,03$ см ($p=0,0008$), отримані дані вказують на статистично достовірну різницю даних значень в групі хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом.

50 хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, було проліковано в умовах стаціонару неврологічного відділення, із них 49 жінок і 1 чоловік, середній вік $42,34 \pm 11,63$ роки. Відповідно до форми мігрені та призначеної схеми лікування пацієнтів було поділено на чотири групи. I група – хворі на мігрень з аурую, II група – хворі на мігрень без аури, які отримували для лікування інфузію розчину препарату солі вальпроєвої кислоти в дозі 5 мл (500 мг натрію вальпроат) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 3 днів, III та IV групи, до яких були віднесені хворі з мігренню з аурую та мігренню без аури, відповідно, які отримували традиційну вазоактивну та дегідратуючу терапію (L-лізину есцинат 10 мл на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду, розчин 25% сірчанокислої магнезії) впродовж 10 днів.

Всіх пролікованих було оглянуто в динаміці повторно через 6-8 місяців. Для оцінки ефективності проведеного лікування, пацієнтами було запропоновано заповнити опитувальники визначення впливу мігрені на розлад повсякденної активності (MIDAS) до лікування та при повторному огляді. Отримані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка результатів за шкалою MIDAS у хворих на мігрень ускладнену мігренозним статусом до та після лікування судинною терапією ($M \pm \sigma$)

Група	До лікування	Після лікування	Рівень достовірності по методу Манна-Уїтні, p
I (n=6)	$35,17 \pm 10,15$	$12,00 \pm 4,00$	0,0051*
II (n=12)	$30,58 \pm 7,69$	$8,08 \pm 2,47$	0,00001*
III (n=7)	$31,71 \pm 8,99$	$25,43 \pm 13,44$	0,063
IV (n=25)	$26,16 \pm 6,98$	$19,12 \pm 8,23$	0,0005*

*Відмінність достовірна до та після лікування при $p \leq 0,05$.

Отриманні дані свідчать, що у пацієнтів I та II груп показник рівня дезадаптації після лікування достовірно значимо знижується ($p=0,0051$ в I групі та $p=0,00001$ в II групі), що вказує на зниження впливу мігрені на повсякденну та соціальну активність хворих і покращення рівня їх життя. Як видно з таблиці 1, пацієнти III групи на повторному огляді відмічають високий дезадаптуючий вплив мігрені на повсякденне життя та працездатність.

У однієї пацієнтки впродовж першої ін'єкції препарату вальпроєвої кислоти відмічалась трансформація характеру головного болю із однієї локалізації в дифузний головний біль (5,6%) та розвиток однократного блювання після інфузії (5,6%), нудота під час першої інфузії спостерігалась у 2 хворих (11,1%), у 16,7% спостерігалась сонливість. Описані побічні ефекти суттєво не впливали на загальний стан пацієнтів та регресували при

застосуванні метоклопраміду. В ході дослідження було доведено достовірну ефективність застосування розчину натрію вальпроату під час лікування мігренозного статусу у хворих різними формами мігрень на якість життя та їх соціальну активність.

Висновки

1. 68% хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом відмічають високий рівень інтенсивності головного болю: 10 балів за шкалою ВАШ оцінили 61,54% хворих на мігрень з аурую та 48,65% хворих на мігрень без аури; в 9 балів – 23,08% хворих на мігрень з аурую та 13,51% хворих на мігрень без аури.

2. Визначається статистично достовірна відмінність показників середньої ЛШК по правій та лівій середнім мозковим артеріям $78,23 \pm 26,27$ см/с ($p=0,04$) і $82,46 \pm 25,01$ см/с ($p=0,007$) відповідно та по базиллярній артерії $43,54 \pm 9,45$ см/с ($p=0,004$) у групі хворих на мігрень з аурую, що ускладнена мігренозним статусом, порівняно з групою практично здорових; у хворих на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, статистично достовірна різниця по показниках середньої ЛШК по правій СМА $77,37 \pm 25,8$ см/с та по БА $42,0 \pm 14,64$ ($p=0,009$ та $0,048$ відповідно). У хворих на мігрень без аури, що ускладнена мігренозним статусом, середня ЛШК достовірно знижується по правій $31,14 \pm 7,67$ ($p=0,017$) та лівій $32,91 \pm 10,17$ ($p=0,05$) хребцевим артеріям порівняно з групою контролю.

3. В період між нападами у хворих на мігрень, що ускладнена мігренозним статусом, спостерігається порушення кореляційних міжпівкульних зв'язків та кореляцій в межах півкулі, що проявляється десинхронізацією в тета-діапазоні, а також, великою питомою вагою міжпівкульних кореляцій в альфа-діапазоні, що вказує на порушення зв'язків між корою та таламо-лімбічними структурами та підвищеним впливом діенцефальних структур.

4. За даними МРТ головного мозку нейровізуалізаційна картина у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, характеризується статистично достовірним збільшенням середньої ширини переднього рогу правого шлуночка ($0,72 \pm 0,03$ см, $p=0,0028$), середньої ширини переднього рогу лівого шлуночка ($0,74 \pm 0,03$ см, $p=0,0008$) порівняно з групою контролю та множинними вогнищами гліозу в білій речовині півкуль головного мозку в області базальних гангліїв, середнє число яких становило $1,2 \pm 0,24$, $p=0,019$, а середнє значення розмірів $0,2 \pm 0,09$ см, $p=0,03$, що достовірно вище чим в групі контролю.

5. Застосування розчину натрію вальпроату у хворих на мігрень під час мігренозного статусу достовірно ефективно знижує ступінь втрати працездатності та повсякденної активності порівняно з традиційною терапією.

Література:

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392(10159):1789–858. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7)
2. Olivia Grech, Matilde Sassani, Gisela Terwindt, Gareth G. Lavery, Susan P. Mollan & Alexandra J. Sinclair (2022) Alterations in metabolic flux in migraine and the translational relevance *The Journal of Headache and Pain* Sep 30;23(1):127. doi: 10.1186/s10194-022-01494-w.
3. Asma Bashir, MD, Richard B. Lipton, MD, Sait Ashina, MD, Messoud Ashina, MD Migraine and structural changes in the brain (2013) *Neurology*. 2013 Oct 1; 81(14): 1260–1268. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32
4. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine: the population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068–2077. DOI: 10.1093/brain/awh542
5. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009;301:2563–2570 doi: 10.1001/jama.2009.932
6. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006; 37:1765–1770 DOI:10.1161/01.STR.0000226589.00599.4d

7. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA* 2004;291:493–494 DOI:10.1001/jama.291.4.493.
8. Min Ji Lee, Chungbin Leea, Chin-Sang Chunga (2016) The Migraine–Stroke Connection. *Journal of Stroke*, vol. 18, no 2, pp. 146-156. DOI: 10.5853/jos.2015.01683
9. Калашников В.Й., Ризван Ягуб-Оглы Абдулаев, Костюковская А.Е. Роль дуплексного сканирования магистральных артерий головы и магнито-резонансной томографии в диагностике структурно-гемодинамических нарушений при мигрени. *Український Радіологічний Журнал*. 2015. Т. XXIII. Вип. 1. с.18-22.
10. Мурашко Н. К. Мігрень: етіологія, патогенез, клініка, сучасні підходи до медикаментозного лікування. *Мистецтво лікування*. 2012. – № 6 (92). – с. 17-20.
11. O. Mialovytska, Iu. Didkova (2014) Features of clinic-haemodynamic indexes for patients with the different forms of migraine. *Український вісник психоневрології*, том 22, вип. 4 (81) – ст. 46-48.
12. Elio Clemente Agostoni, Marco Longoni Migraine and cerebrovascular disease: still a dangerous connection? *Neurol Sci* 2018 Jun;39(Suppl 1):33-37. doi: 10.1007/s10072-018-3429-8.
13. Мяловицкая Е.А., Дедкова Ю.П. (2017) Клинические и гемодинамические особенности у больных с различными формами мигрени, осложненной мигренозным статусом. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*, том 7, вып.3. – ст. 575-582.
14. Belcastro V, Striano P, Dorotheè G. A. et al. Migraine, hemiparesis, post-ictal headache and “ictal epileptic headache”: a proposal for terminology and classification revision. *Headache Pain* 2011. Jun; 12(3): 289-294.
15. Genco S., de Tommaso M., Prudenzeno A.M et al. EEG features in juvenile migraine: topographic analysis of spontaneous and visual evoked brain electrical activity: a comparison with adult migraine. *Cephalalgia*. 1994 Feb;14(1):41-6.
16. Parain D., Guerrini R., Hesdorffer D. Epilepsy and migraine. 2009 John Libbey Eurotext. UK – 131.
17. Sand T EEG in migraine: a review of the literature. *Funct Neurol*. 1991 Jan-Mar;6(1):7-22. PubMed
18. Varkey B., Varkey L. EEG in hemiplegic migraine. *Neurology India* March 2004 Vol 52 Issue 1 p.134 https://www.researchgate.net/publication/8632937_EEG_in_hemiplegic_migraine
19. Bjork M.H., Lars J. Stovner L.J., Morten Engstrom M. et al. Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study *J Headache Pain* (2009) 10:331–339 doi 10.1007/s10194-009-0140-4
20. Черний Т.В. Нейрофизиологическая трактовка ЭЭГ-феноменологии в оценке функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга. *Журнал неврологии им. Маньковского*. 2014, т. 2, № 3. с.81-91.
21. Мяловицка О. А., Дідкова Ю. П. (2017) Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих з різними формами мігрені. *Український вісник психоневрології*, том 25, вип. 3 (92) – ст. 99-105.
22. Lenaerts M., Bastings E., Sianard J., Schoenen J. Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache: an open study of long-term efficacy and correlation with blood levels. *Acta Neurol Belg*. 1996 Jun;96(2):126-9. [PubMed]
23. Linde M., Mulleners W.M., Chroniol E.P., McCrory D.C. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24;(6): CD010611. doi: 10.1002/14651858.CD010611. [PubMed]
24. Schwartz T.H., Karpitskiy V.V., Sohn R.S. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002 Jun;42(6):519-22. [PubMed]
25. Shaygannejad V., Janghorbani M., Ghorbani A. et al. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study / *Headache*. 2006; 46: 642-648.
26. Norton J. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache*. 2000 Oct;40(9):755-757.[PubMed]
27. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study, *Cephalalgia* 1997 – 17(2):103-8. [PubMed]
28. Karimi N., Tavakoli M., et al Single-dose intravenous sodium valproate (Depakine) versus dexamethasone for the treatment of acute migraine headache: a double-blind randomized clinical trial. *Clinical and Experimental Emergency Medicine* 2017;4(3):138-145.
29. Foroughipour M., Ghandehari K., et al Randomized Clinical Trial of Intravenous Valproate (Orifil) and Dexamethasone in Patients with Migraine Disorder. *Iran J Med Sci*. 2013 Jun; 38(2 Suppl): 150-155.

7. RESULTS OF INSTRUMENTAL METHODS FOR DIAGNOSTICS OF DEGENERATIVE-DYSTROPHIC SPINEAL DISEASES WITH SPINAL ARTERY COMPRESSION SYNDROME

Serhiy Dibkalyuk

P. L. Shupik National University of Health of Ukraine of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

РЕЗУЛЬТАТИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ ХРЕБТА З СИНДРОМОМ КОМПРЕСІЇ ХРЕБТОВОЇ АРТЕРІЇ

Сергій Дибкалюк

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Вступ

Частка участі дисгемічних порушень у вертебро-базиллярному басейні (ВББ), басейнах радикуломедулярних артерій шийного відділу хребта (ШВХ) у створенні клінічної картини при цервікальній дегенеративній патології сягає 80 %, причому ступінь впливу гемодинамічних змін на клінічний перебіг залишається остаточно не встановленим [11], що пояснюється відсутністю кореляції між структурними змінами у ШВХ та присутніми гемодинамічними порушеннями в системі хребткової артерії (ХА).

У рекомендаціях Європейської асоціації з діагностики та лікування периферичних артерій (2011) було зазначено, що дані щодо чіткості неінвазивних методів візуалізації екстракраніальної патології ХА обмежені. Не було жодного дослідження, в якому б порівнювалися методики ультразвукової діагностики з ангіографією. Унаслідок системного скринінгового аналізу було висловлене припущення, що магнітно-резонансна ангіографія (МРА) має більші чутливість і специфічність порівняно з ультразвуковою доплерографією (УЗДГ) відносно діагностики стенозу ХА.

Не визначені можливості комп'ютерної ангіографії (КТАГ) при діагностиці ступеня компресії (стенозу) ХА.

Через інвазивні особливості та діагностичну невизначеність щодо верифікації позиційної компресії ХА метод цифрової субтракційної ангіографії радять використовувати майже винятково під час ендоваскулярних втручань [2, 17].

Основні риси синдрому ХА наступні: невизначеність діагностики, невідповідність клінічних проявів структурним патологічним змінам, верифікованим об'єктивними методами дослідження, надзвичайна значущість для якості життя та забезпечення основних життєвих функцій, особливий координувальний вплив на утворення інших захисних компенсаційно-обмежувальних синдромів (впливає з функціонально-фізіологічного пріоритету) [3-6].

Метою дослідження було розглянути результати інструментальних методів діагностики дегенеративно-дистрофічних уражень хребта з синдромом компресії хребткової артерії (ДУХКХА).

Результати дослідження

Були вивчені клініко-доплерографічні кореляції між балами за шкалою Hofferberth (1990) і показниками швидкості та резистентності кровотоку у ВББ. Останні впливали на клінічний перебіг ВБН в пацієнтів з ДУХКХА. Вказані показники змінювалися залежно від сегмента ХА, де вони були визначені. Особлива дія на швидкісні показники кровотоку в різних сегментах ХА здійснювалася при змінах ортопедичного положення голови.

Під час аналізу спряженості швидкісних параметрів кровотоку ($\sum \Delta V_{vol}$) у ХА в сегментах V_1 , V_4 , основній і задній мозкових артеріях, а також виразності ішемічних порушень відповідно до шкали Hofferberth при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях ШВХ були одержані наступні дані:

- слабкий ранговий кореляційний зв'язок ішемічних синдромів і гемодинамічних позиційних змін у задній мозковій артерії, сегменті V_4 ХА;

- сильний зв'язок між змінами кровотоку в сегменті V_1 та основній артерії з перебігом ішемічних синдромів ДУХКХА.

Вищевказане дозволяє припустити, що позиційна гемодинамічна нестабільність у сегменті V_1 ХА гаситься при реєстрації в сегменті V_4 та знов достовірно спостерігається в основній артерії, затухаючи в інтракраніальних магістральних артеріях (задня мозкова артерія).

Відмічався зворотний помірний кореляційний зв'язок між сумою балів, лінійною швидкістю кровотоку та V_{vol} у базиллярній артерії (БА), до того ж сила кореляційного зв'язку лінійної швидкості кровотоку та V_{vol} із сумою балів об'єктивних симптомів була вищою, ніж із загальною кількістю балів. Також спостерігалися слабкий зворотний кореляційний зв'язок між сумою балів за шкалою Hofferberth і лінійною швидкістю кровотоку, помірний – між кількістю балів і V_{vol} у ХА (V_1 , V_4), а так само в задній мозковій артерії на боці переважаючого ураження ВББ.

Показники периферичного опору (на прикладі RI) в ХА (V_1) і задній мозковій артерії з боку переважаючого ураження не мали сильної кореляції з сумою балів за шкалою Hofferberth. У пацієнтів з більш вираженою клінічною симптоматикою ВБН спостерігалася тенденція до зменшення V_{vol} , збільшення RI в початковому відділі ХА («ускладнений кровотік»), а також до зниження V_{vol} в інтракраніальному відділі ХА (V_4), БА і задній мозковій артерії з регресом RI в задній мозковій артерії на боці ураження («залишковий кровотік»).

Під час аналізу спряженості реакції кровотоку в БА на повороти голови з вираженістю клінічної симптоматики був встановлений помірний зворотний кореляційний зв'язок між сумою об'єктивних балів і показниками V_{vol} ураженої ХА при односторонньому ураженні: сильний при повороті голови в бік ураженої ХА та слабкий – контрлатеральний бік. Був визначений сильний прямий кореляційний зв'язок між діаметром ХА в ділянці максимальної компресії й об'ємною швидкістю кровотоку.

Отже, при зростанні суми балів за шкалою Hofferberth, що вказувало на виразність симптомів ураження ВББ, відмічалось одночасне зменшення лінійної швидкості кровотоку та V_{vol} у БА, ХА (V_1 , V_4), підвищення показників периферичного опору (PI, RI) в ХА, зниження показників периферичного опору в задній мозковій артерії на боці переважаючого ураження. Зв'язок між зростанням клінічної симптоматики ураження ВББ та депресією кровотоку свідчить про ішемічний характер виявлених порушень.

Для встановлення найбільш впливових показників кровотоку, що мали кореляційний зв'язок з клінічним перебігом ВБН в пацієнтів з ДУХКХА, здійснили оцінку результатів порівняльної УЗДГ на рівні сегмента V_1 , де відмічали максимальну арифметичну різницю між основними показниками кровотоку при змінах ортопедичного положення голови.

На рівні максимальної компресії ХА найвищий кореляційний ранговий зв'язок щодо клінічного перебігу ДУХКХА спостерігався з боку ΔV_{vol} . Інші показники ($\Delta L_{шк}$, ΔPI , ΔRI , $\Delta \emptyset$, $\Delta S\emptyset$) мали помірний ранговий кореляційний зв'язок, а $\Delta S\emptyset$ – межовий між середнім і сильним щодо клінічного перебігу ДУХКХА в балах відповідно до оцінювальної шкали.

У сегменті V₁ ХА, що відчуває максимальну позиційну компресію в положеннях голови «прямо» – «поворот ліворуч» – «поворот праворуч», значення ΔV_{vol} становило: $\Delta V_{vol} = (38,3 \pm 1,06)$ мл/хв ($p < 0,025$). Співвідношення змін V_{vol} у сегменті V₁ ХА в аналогічній ортопедичній ситуації мало значення: $P\Delta V_{vol} = (3,2 \pm 1,029)$ ($p < 0,025$).

Коефіцієнт рангової кореляції між ΔV_{vol} у сегменті V₁ ХА та клінічним перебігом ДУХКХА складав 0,84 за Spearman ($p < 0,01$), тоді як коефіцієнт рангової кореляції між $P\Delta V_{vol}$ у сегменті V₁ ХА та клінікою ДУХКХА за шкалою Hoffenberth становив 0,87 за Spearman ($p < 0,01$). Значення коефіцієнтів рангової кореляції демонстрували, що як відносні, так і арифметичні показники, що відображають зміни об'ємного кровотоку в різних ортопедичних положеннях, мають сильний зв'язок з клінікою ВБН в балах згідно з оцінювальною шкалою за Hoffenberth.

Отже, кореляційний зв'язок між клінічним перебігом ДУХКХА та змінами показників V_{vol} у ХА в сегменті V₁, що фіксувався в трьох стандартних положеннях голови, був прямим, сильним. Порівняно з іншими показниками ($\Delta LШК$, ΔPI , ΔRI , $\Delta \emptyset$, $\Delta S\emptyset$) ΔV_{vol} виявився чутливішим до характеру клінічного перебігу ДУХКХА, виразності ВБН.

На рівні сегмента V₂ ХА кореляційний зв'язок між ΔV_{vol} у прямому положенні голови та після її максимального обертання вбік і клінікою ВБН визначався як середній. На рівні сегмента V₃ відмічався слабкий кореляційний зв'язок між ΔV_{vol} у ХА в різних ортопедичних положеннях голови та клінікою ДУХКХА. У сегменті V₄ ХА ΔV_{vol} у функціонально-ортопедичних положеннях «прямо-максимальне обертання вбік» практично не відбивали клінічного перебігу ВБН, кореляційний зв'язок був слабким.

Зміни об'ємного кровотоку в ХА при повороті голови залежали від сегмента, де виконувалося доплерографічне обстеження. Різниця між ΔV_{vol} на рівні сегментів V₁ і V₂ ХА була суттєвою. Враховуючи зменшення сили кореляційного зв'язку при переході з сегмента V₁ ХА до сегмента V₂, суттєва різниця ΔV_{vol} відбивала перехід від рівня, що патогенетично пов'язаний з екстравазальною компресією ХА, до наступного (сегмент V₂), де працюють компенсаторні механізми нівелювання наслідків цієї компресії. Вищевказаним ми могли пояснити зниження кореляційного зв'язку між доплерографічними показниками кровотоку та клінічним перебігом ДУХКХА в балах відповідно до оцінювальної шкали.

За допомогою визначення коефіцієнта рангової кореляції була проаналізована виразність кореляційного зв'язку між клінічним перебігом ДУХКХА за шкалою Hoffenberth і ΔV_{vol} у ХА залежно від того, на якому боці (правому чи лівому) вираховувалася ΔV_{vol} у ХА в сегменті V₁. Водночас коефіцієнт (r) у парі ознак «Hoffenberth – ΔV_{vol} » зліва перевищував аналогічний у парі ознак «Hoffenberth – ΔV_{vol} » на правому боці, що був стороною максимальної компресії ХА в 390 хворих I групи та 420 – II. Це вказувало на нерівнозначність компресії правої або лівої ХА та навело на думку щодо існування домінуючої артерії, що мала більший вплив на кровопостачання головного та спинного мозку. Звичайно, така артерія повинна була мати більший діаметр і відігравати переважну роль у формуванні основної артерії.

Превалювання за діаметром у сегменті V₄ одної ХА над іншою було виявлене в 512 хворих I групи та 423 – II, причому у 215 пацієнтів I групи та 169 – II одна з артерій майже не брала участі у створенні основної артерії. Згідно з даними УЗДГ та МРТ-ангіографії, у 797 з 1118 хворих (71,3 %) більший діаметр мала ліва ХА, 138 (12,3 %) – права, в 183 пацієнтів (16,4 %) діаметри обох ХА значно не відрізнялися.

Отримані дані вказували на те, що кратність змін об'ємного кровотоку при вимірюванні його доплерографічних показників у ХА в різних ортопедичних положеннях голови, а також відсоток компресії превалювали на боці правої ХА, тоді як середня арифметична різниця, що відбивала максимальні зміни об'ємного кровотоку на рівні сегментів V₁-V₂ ХА залежно від ортопедичного положення голови, була більшою в лівій ХА. Подальший кореляційний аналіз результатів УЗДГ та МРА артерій вертебро-базиллярної системи (ВБС) порівняно з клінічним перебігом ДУХКХА дозволив дійти висновку, що не завжди домінуючою в клінічному перебігу є саме та ХА, що має більший діаметр і бере переважну участь у формуванні

БА [21]. Були вивчені кореляційні залежності згідно з визначеними коефіцієнтами рангової кореляції, клінічним перебігом ВБН за шкалою Hofferberth та відносною величиною ΔV_{vol} у ХА меншого діаметра, що не бере участі в утворенні БА. Було встановлено, що коефіцієнт рангової кореляції між клінічним перебігом ДУХКХА та ΔV_{vol} у крайніх ортопедичних положеннях голови в лівій ХА меншого діаметра (0,84) виявився більшим за коефіцієнт рангової кореляції аналогічної пари ознак стосовно правої ХА більшого діаметра (0,72). V_{vol} лівої ХА (умовно домінантної) в даній вибірці становив $(12,8 \pm 0,81)$ мл/хв ($p < 0,01$; $N = 41$). Це свідчило про більшу залежність клінічного перебігу ВБН в пацієнтів з ДУХКХА та ΔV_{vol} у меншій за діаметром лівій ХА, ніж у правій ХА більшого діаметра, що створювала БА.

Надалі, попри діаметр ХА, домівною називали ту артерію, що мала превалюючий вплив на формування клінічного перебігу ВБН. Ми проаналізували кореляційну залежність між змінами об'ємного кровотоку в сегменті V_1 у правій і лівій ХА, що спостерігалися в певних ортопедичних положеннях голови у хворих, які мали звичку більше користуватися правою або лівою верхньою кінцівкою.

У І групі пацієнтів було 99 шульг (16,5 %), ІІ – 58 (11,2 %), праворуких – 501 (83,5 %) та 460 (88,8 %) відповідно. Враховуючи те, що праворукі переважно навантажують праву верхню кінцівку, можна було припустити, що саме з правого боку буде спостерігатися максимальна компресія. Попередні розрахунки показали, що права ХА дійсно перебуває в стані більшого екстравазального компресійного впливу, ніж ліва, якщо брати до уваги всіх хворих. Це можна пояснити тим, що кількість пацієнтів з переважно провідною функцією правої верхньої кінцівки у відсотковому відношенні була більшою та становила 961 (85,95 %). Співвідношення праворуких і шульг у загальній кількості хворих складало 961/157 ($\approx 6/1$).

Важливо було зрозуміти, чи не зміняться показники рангової кореляції в пацієнтів з превалюючою функціональною спроможністю лівої верхньої кінцівки на протилежні. Для цього ми встановили коефіцієнти рангової кореляції ΔV_{vol} у правій і лівій ХА при поворотах голови, клінічного перебігу ВБН згідно зі шкалою Hofferberth у хворих з провідною функцією лівої верхньої кінцівки. Було отримано, що в пацієнтів з провідною функцією лівої верхньої кінцівки існує висока кореляційна залежність між клінічним перебігом ВБН та позиційними змінами об'ємного кровотоку в правій ХА, тоді як коефіцієнт кореляції для лівої ХА був набагато меншим (0,92/0,64). Це вказувало на те, що у хворих зі звичним переважним навантаженням лівої верхньої кінцівки, на відміну від осіб, які працюють переважно правою рукою, існує протилежна залежність між стороною компресії та клінічним перебігом ВБН.

У хворих зі звичним навантаженням лівої верхньої кінцівки переважної компресії набувала саме ліва ХА, про що свідчила висока кратність змін об'ємного кровотоку в лівій ХА, що виникала при зміні положення голови. Але максимальна різниця в абсолютних величинах об'ємного кровотоку відмічалася саме в правій ХА при переміні положення голови. Від цих змін об'ємного кровотоку здебільшого і залежав клінічний перебіг ВБН в пацієнтів з провідною функцією лівої верхньої кінцівки. Для ΔV_{vol} і ΔV_{vol} у правій і лівій ХА при зіставленні всієї кількості хворих і пацієнтів з ліворукістю різниця показників для правої та лівої ХА була суттєвою ($t > 3$), для лівої ХА – теж ($t > 3$), що відповідало вірогідності безпомилкового прогнозу $> 99,7$ %.

Встановлення превалюючого значення лівої ХА для осіб, які переважно працюють правою верхньою кінцівкою, та правої ХА для людей, які підсвідомо переважно навантажують ліву верхню кінцівку, дало можливість скласти уявлення про домінуючу функцію відповідних ХА.

Ми проаналізували особливості кореляційного зв'язку з встановленням коефіцієнта рангової кореляції в пацієнтів з ДУХКХА та наявністю порушень функцій верхньої кінцівки (ПФВК) в клінічному перебігу, в яких були визначені лакунарні інфаркти під час обстеження з застосуванням нейровізуалізуючих інструментальних методів діагностики. Було виявлено,

що менший бал функціональної активності верхньої кінцівки за Shoulder Score Index (SSI) (1994), що вказував на більше порушення функцій, відповідав меншим розмірам ділянок групування лакунарних інфарктів за F. Fazekas-Scale (1999) [7, 9, 10].

Максимальні ПФВК переважно відповідали характеру розташування лакунарних інфарктів за F. Fazekas 1 (1999) і F. Fazekas 2 (1999). Коефіцієнт кореляції становив $r_1 = -0,72$ ($n = 275$, $p < 0,05$) для I групи, $r_2 = -0,68$ ($n = 241$, $p < 0,041$) для II. Це могло означати, що ПФВК обмежували певні рухи та положення верхньої кінцівки, які могли спричиняти відповідні позиційні зміни кровотоку, та пояснювало наявність високого зворотного вірогідного кореляційного зв'язку між ПФВК та зниженням чисельності лакунарних інфарктів, зменшенням щільності їхнього розташування та тенденції до групування.

Для підтвердження цього положення був виконаний кореляційний аналіз між вираженістю ПФВК та змінами показників об'ємного кровотоку в ХА, що відповідали комфортним положенням верхньої кінцівки або критично обмежувальним, після яких подальші збільшення амплітуди рухів були неможливими, а в кінцівці виникали максимально виражені симптоми у вигляді контрактур, болю, чутливих і рухових порушень.

При аналізі кореляційного зв'язку між характером лакунарних інфарктів і виразністю порушень функції ШВХ (ПФШВХ) за Neck Pain and Disability Index був встановлений високий зворотний зв'язок між ПФШВХ та структурними ознаками виразності хронічних ішемічних уражень головного мозку: $r_1 = -0,84$ ($p = 0,00724$) для I групи (235 пацієнтів мали транзиторні ішемічні атаки (ТІА), у 124 їх в анамнезі не було, а лакунарні інфаркти не були прив'язаними до певної короткочасної симптоматики, 20 осіб мали лакунарні інфаркти на тлі клініки малого інсульту); $r_2 = -0,81$ ($p = 0,00831$) для II групи (117 хворих з ТІА в анамнезі, 116 – без відзначених ТІА, 20 осіб з клінікою малого інсульту та згодом виявленими лакунарними інфарктами).

Присутність високого зворотного зв'язку з великою довірчою ймовірністю вимагала встановлення проміжного показника, що міг би відображати те, в який спосіб порушення мозкового кровообігу залежать від порушення функцій опорно-рухового апарату (ОРА) ШВХ у хворих з ДУХКХА. Таким поєднуючим ланцюгом міг виступити характер змін кровотоку в ХА, що виникає при змінах положення голови на тлі динамічної екстравасальної компресії.

Особливо цікавим був аналіз кореляційного рангового зв'язку між характером ішемічних змін за F. Fazekas-Scale (1999) при лакунарних інфарктах і характером дистрофічних структурних змін у нижньому ШВХ за Modic-Scale (1999). Для I групи пацієнтів коефіцієнт рангової кореляції складав $r_1 = 0,531$ ($p = 0,00827$) і характеризувався як позитивний прямий, помірний. Для II групи він становив $r_2 = 0,472$ ($p = 0,00418$) і також міг бути охарактеризований як позитивний прямий, помірний.

Ми зіставили результати аналізів кореляційних відповідностей пари ознак: А – порушення функції опори та рухів ШВХ – характер групування лакунарних інфарктів; Б – недотримання структури ШВХ дегенеративного характеру – характер групування лакунарних інфарктів.

Кореляція А була зворотною та високою ($r_1 = -0,84$; $r_2 = -0,81$). Кореляція Б була помірною та прямою ($r_1 = 0,53$; $r_2 = 0,47$). В обох кореляціях були проаналізовані ознаки структурних патологічних змін головного мозку при появі лакунарних інфарктів. Ознаки, що характеризували стан ШВХ, мали дещо спільне в тому, що визначали обмежувальні порушення в ньому, з різницею в тому, що в кореляції А вивчався функціональний, а в кореляції Б – структурний еквівалент рухових обмежень. Порівняльний аналіз кореляційного зв'язку А та Б міг вказувати на більший вплив м'язово-тонічних обмежень на зменшення порушень мозкового кровотоку внаслідок позиційних коливань об'ємного кровотоку у ВББ порівняно з такими обмеженнями рухів, що мали виникати внаслідок структурних дистрофічних змін ОРА ШВХ, які спостерігалися при проведенні МРТ.

Якщо припустити, що дегенеративні зміни ШВХ мають захисний обмежувальний

характер, забезпечуючи блокування певних положень ХРС, в яких можуть з'являтися критичні зміни кровотоку в ХА, то виявляється, що вони запізнюються за часом прогресування тих змін, що спричиняють позиційну динамічну компресію ХА. Тоді саме міотонічні синдроми набувають основних функцій блокування положень голови з критичними змінами кровотоку у ВББ [8].

Для структурних перемін у нижньому ШВХ за класифікаціями Modic I – Modic III ми визначили значення змін об'ємного кровотоку, об'єднавши пацієнтів I та II груп за критерієм дегенеративно-дистрофічних уражень хребців у нижньо-шийному відділі хребта згідно з даними МРТ ШВХ. Для Modic I були отримані наступні зміни Vvol при позиційних пробах з боку домінантної ХА: $\Delta Vvol = (43,3 \pm 1,4)$ мл/хв ($p < 0,05$), $P\Delta Vvol = (3,4 \pm 0,11)$ ($p < 0,05$). Коефіцієнт рангової кореляції між $\Delta Vvol$ і комплексною оцінкою клінічних порушень у ШВХ за шкалою Neck Pain Index (1991) складав $p = 0,86$, $m_p = 0,015$, $t = 3,85$, $p < 0,001$. Для Modic II було отримане наступне: $\Delta Vvol = (41,2 \pm 1,6)$ мл/хв ($p < 0,05$), $P\Delta Vvol = (3,1 \pm 0,14)$ ($p < 0,05$). Коефіцієнт рангової кореляції між $\Delta Vvol$ і сумою балів відповідно до Neck Pain Index (1991) для Modic II становив $p = 0,83$, $m_p = 0,012$, $t = 2,85$, $p < 0,01$. Для Modic III відзначалося наступне: $\Delta Vvol = (38,7 \pm 1,2)$ мл/хв ($p < 0,05$), $P\Delta Vvol = (2,7 \pm 0,13)$ ($p < 0,05$). Коефіцієнт рангової кореляції $\Delta Vvol$ згідно з Neck Pain Index (1991) для Modic III складав $p = 0,79$, $m_p = 0,012$, $t = 3,55$, $p < 0,002$.

Відмінності між цими показниками відповідно до критерію Стюдента були статистично не значущими ($t < 2$). $\Delta Vvol$, що встановлювався при виконанні УЗДГ з позиційно-динамічними ортопедичними пробами, не мав особливих відмінностей при нестабільності ШВХ на тлі остеохондрозу, спондилозу, спондилозу ШВХ в поєднанні з дегенеративним стенозом. $\Delta Vvol$ не давав можливості встановити відмінності доплерографічних показників кровотоку на різних стадіях дегенеративно-дистрофічних змін у ШВХ від Modic-I до Modic-III (за структурними ознаками на МРТ). Між позиційними змінами гемодинаміки та клінічним перебігом порушень статико-динамічних функцій ШВХ спостерігався високий позитивний кореляційний зв'язок, що вказувало на сильний вплив змін об'ємного кровотоку в ХА впродовж виконання рухів на формування клінічного перебігу та патологічного кінематичного стереотипу ШВХ.

Отже, клініка ВБН та її вираженість практично не залежали від виразності дегенеративних змін у ШВХ. При схожій клініці ми виявляли різні типи дегенеративних змін у ШВХ, що відображали різноманітні стадії дегенеративного процесу. Час появи клініки не відповідав періоду, в якому формувалися ці структурні зміни. У жодному випадку не було встановлено хоча б незначних додаткових особливостей кістково-зв'язкового апарату ШВХ, що могли свідчити про наявність свіжих структурних перетворень, які могли виступити як провокуючий фактор для клінічної маніфестації [1].

Аналізуючи виразність ДУХКХА в балах компресії, ми отримали наступні результати для виявлених варіантів дистрофічних змін ШВХ в проєкції сегмента V_1 ХА в пацієнтів I групи: варіант I – $(14,7 \pm 1,84)$ б ($p < 0,05$); варіант II – $(15,3 \pm 1,72)$ б ($p < 0,05$); варіант III-A – $(17,1 \pm 1,78)$ б ($p < 0,05$); варіант III-B – $(16,2 \pm 1,67)$ б ($p < 0,05$); варіант IV-A – $(16,8 \pm 1,69)$ б ($p < 0,05$); варіант IV-B – $(15,9 \pm 1,48)$ б ($p < 0,05$).

Найменший середній бал компресії відмічався у хворих з варіантом I дистрофічних змін ШВХ, найбільший – варіантом III-A. Згідно з критерієм оцінки суттєвості різниці, різниця між крайніми показниками компресії в балах $t = 0,782$ ($t < 2$). Це вказувало на те, що вірогідність безпомилкового прогнозу становила менше ніж 95 %, тобто неможливо стверджувати, що різниця між показниками є суттєвою.

Для пацієнтів II групи були отримані наступні результати виразності компресії ХА в балах відповідно до визначених варіантів дистрофічних змін ШВХ в проєкції сегмента V_1 ХА: варіант I – $(14,3 \pm 1,62)$ б ($p < 0,05$); варіант II – $(14,9 \pm 1,48)$ б ($p < 0,05$); варіант III-A – $(16,8 \pm 1,53)$ б ($p < 0,05$); варіант III-B – $(15,1 \pm 1,58)$ б ($p < 0,05$); варіант IV-A – $(15,6 \pm 1,43)$ б ($p < 0,05$); варіант IV-B – $(15,2 \pm 1,54)$ б ($p < 0,05$).

Згідно з критерієм оцінки суттєвості різниці між крайніми показниками компресії в

балах (вар. I – вар. III-A) $t = 1,12$. Це вказувало на неможливість ствердження, що різниця між показниками була суттєвою. Аналіз дегенеративно-дистрофічних змін ШВХ на рівні максимальної позиційної компресії ХА (сегмент V_1 за даними УЗДГ з ортопедичними пробами) показав, що виразність екстравазальної позиційної компресії ХА в сегменті V_1 суттєво не різнилася у варіантах I, II, III, IV або що відмінності у ній при різних варіантах дегенеративно-дистрофічних змін на рівні максимальної компресії були статистично не значущими.

Аналізуючи зміни об'ємного кровотоку в ХА, що відповідали положенням верхньої кінцівки, коли виникали больові рефлекторно-м'язові контрактури, зростала виразність чутливих, рухових порушень, виникали м'язово-тонічні зміни у вигляді слабкості синергічних активних рухів і різкого болю, ми відстежили існування кореляційної відповідності між ПФВК за Shoulder Score Index (SSI) (1994) і змінами об'ємного кровотоку в лівій і правій ХА [24].

Серед пацієнтів із шийно-плечовим синдромом були виявлені 87 осіб I групи та 74 – II, в яких відмічалася висока негативна кореляція ($r = -0,74$; $p < 0,01$) між величиною змін об'ємного кровотоку в правій ХА при розташуванні верхньої кінцівки в максимально не вигідному положенні та виразністю функціональних порушень сили, об'єму та плавності рухів відповідно до SSI. Кореляційна спряженість між клінічним перебігом ПФВК в плечовому суглобі та змінами об'ємного кровотоку в лівій ХА при фіксації кінцівки в ортопедично не вигідному положенні була слабкою. У 34 пацієнтів I групи та 26 – II з шийно-плечовим синдромом при фіксації верхньої кінцівки в максимально не вигідному функціональному положенні відмічалася суттєве зменшення об'ємного кровотоку в лівій ХА. Негативний кореляційний зв'язок між позиційними змінами об'ємного кровотоку в лівій ХА і зростанням функціональних ПФВК в плечовому суглобі складав $r = -0,81$ ($p < 0,01$).

Серед пацієнтів I та II груп із шийно-плечовим синдромом змогли виділити дві групи осіб з принциповою відмінністю кореляційного зв'язку між порушенням функції плечового суглоба та позиційними змінами об'ємного кровотоку в правій чи лівій ХА.

На перше місце в пацієнтів групи 1 ($n = 161$) виходила симптоматика ПФВК у відносно пропорційному еквіваленті з симптомами ВБН. На об'єм рухів у плечовому суглобі чітко діяли певні положення голови, а в деяких положеннях голови та шиї контрактури могли зникати. Згідно з SSI, ПФВК в плечовому суглобі складали $(81,3 \pm 0,64)$ б ($p < 0,01$). У пацієнтів відмічався помірний негативний кореляційний зв'язок між ПФВК та вираженістю ВБН відповідно до шкали Hoffenberth: $r = -0,42$ ($p < 0,01$).

Група 2 ($n = 60$) характеризувалася високим негативним кореляційним зв'язком між порушенням функцій плечового суглоба згідно з SSI та змінами об'ємних показників кровотоку в лівій ХА. У цих пацієнтів спостерігалися виразніші міотонічні синдроми у вигляді контрактур з обмеженням об'єму активних і пасивних рухів у плечовому суглобі, що мали помірну залежність від положення голови та протилежної кінцівки, тіла, попереднього навантаження динамічного або статичного характеру. Біль виникав або в крайньому положенні, або при мінімальній обмежувальній контрактурі. Середній бал за SSI складав $(64,3 \pm 0,47)$ б ($p < 0,01$). Характерною рисою цієї групи була присутність високого негативного кореляційного зв'язку між порушенням функцій плечового суглоба та клінічною вираженістю ВБН згідно зі шкалою Hoffenberth: $r = -0,78$ ($p < 0,01$). У цих пацієнтів клініка вертебро-базиллярних порушень переважала симптоми ПФВК.

У 31 хворого I групи та 58 – II з синдромом грудного виходу та позиційною компресією судинно-нервового комплексу підключичної артерії (ПКА) відмічався слабкий позитивний кореляційний зв'язок між змінами показників об'ємного кровотоку в лівій і правій ХА при крайньому положенні кінцівки, в якому спостерігалися максимальні чутливі та рухові порушення, а також клінікою ПФВК в плечовому суглобі відповідно до SSI. Для правої ХА $r = 0,38$, лівої – $r = 0,43$ ($p < 0,01$).

Водночас кореляційний зв'язок між клінічним перебігом ВБН згідно зі шкалою Hoffenberth і ПФВК відповідно до SSI був слабким, негативним: $r = -0,41$ ($p < 0,01$). У 23

пацієнтів I групи та 8 – II з синдромом грудного виходу спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між ПФВК згідно з SSI та зміною об'ємних показників кровотоку в правій і лівій ХА ($r = 0,68$ для правої ХА та $r = 0,72$ для лівої; $p < 0,01$). У цих хворих відмічався помірний позитивний кореляційний зв'язок між клінічним перебігом ВБН відповідно до шкали Hoffenberth і ПФВК згідно з SSI: $r = 0,54$; $p < 0,01$.

88 пацієнтів I групи та 65 – II з ішемічним ураженням шийного відділу спинного мозку та шийно-плечового сплетіння показували високий негативний кореляційний зв'язок між зміною об'ємних показників кровотоку в лівій ХА в максимально неvigідному, активному чи пасивному положенні верхньої кінцівки та сумою балів за SSI. Коефіцієнт кореляції для лівої ХА становив $-0,83$ ($p < 0,01$). Для правої ХА кореляційний зв'язок був середнім і негативним: $r = -0,64$ ($p < 0,01$). Загалом ці пацієнти характеризувалися наявністю високого негативного кореляційного зв'язку між клінічною оцінкою їхнього стану відповідно до шкали Hoffenberth і оцінкою функцій верхньої кінцівки згідно з SSI. Цим пояснювалося, що хворі з ішемічною мієлопатією та значними ПФВК не мали клініки виражених вертебро-базиллярних порушень. Загалом, згідно зі шкалою Hoffenberth, середній бал для пацієнтів з різними проявами ішемічної мієлоплексопатії становив $(16,2 \pm 0,74)$ ($p < 0,01$).

Як приклад наведемо дані клініко-інструментального спостереження пацієнтки М., 1951 р. н. Діагноз: СВАС: транзиторна глобальна амнезія, хронічний головний біль напруги; СКХА (М47.0): епізоди дроп-атак, синкопальний синдром, минуша сліпота; спондиліоз ШВХ з вираженим змішаним верхнім парапарезом. На час обстеження виразність вертебро-базиллярних порушень за шкалою Hoffenberth становила 16 балів, ПФВК за SSI – 37 балів. Відмічався змішаний парапарез з порушенням функцій відведення, згинання, розгинання правого та лівого плечей. Сухожилкові та періостальні рефлекс на верхніх кінцівках були зниженими, спостерігалися атрофічні зміни з боку трапеціє-, дельтоподібних, понадостистого, підостистого, малого круглого, підлопаткового, переднього зубчастого, ромбоподібних м'язів.

Відповідно до даних ЕНМГ, в групах м'язів плечового поясу відмічалася спонтанна активність у вигляді поодиноких фасцикуляцій і фібриляцій. При виконанні УЗДГ артерій ВББ з клінічно-орієнтованими пробами було встановлене критичне зменшення Vvol у ХА згідно з виконанням функцій флексії, екстензії й абдукції плеча в активно-пасивному варіанті (рис. 1).



Рис. 1. Пацієнтка М., 1951 р. н. Діагноз: СВАС. Обстеження ХА пацієнтки, ультрасонограми ХА та результати УЗДГ: а) правої ХА в сидячому положенні ($Vvol = 23$ мл/хв); б) лівої ХА при пасивному відведенні лівої верхньої кінцівки ($Vvol = 1,2$ мл/хв); в) лівої ХА при активному відведенні правої верхньої кінцівки ($Vvol = 3,5$ мл/хв)

Графічне відбиття результатів УЗДГ ХА хворої М. з ротаційними пробами показано на рис. 2.

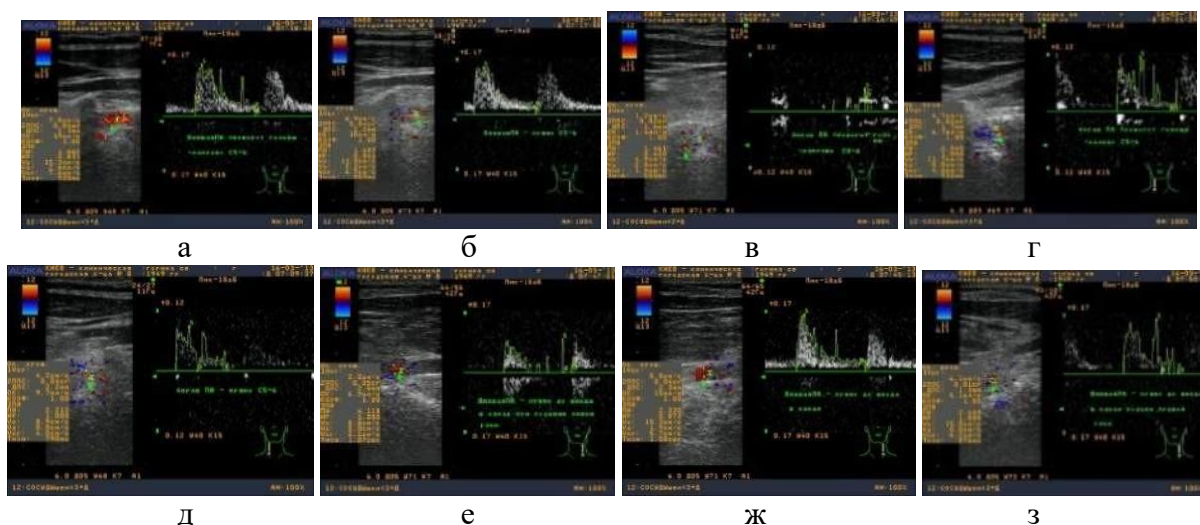


Рис. 2. Ультрасонограми магістральних артерій шиї з ротаційними пробами пацієнтки М., 1951 р. н., діагноз: СВАС. Результати УЗДГ: а) лівої ХА після ротації голови праворуч ($V_{vol} = 19$ мл/хв); б) лівої ХА в прямому положенні голови ($V_{vol} = 15$ мл/хв); в) правої ХА після ротації голови праворуч ($V_{vol} = 1,4$ мл/хв); г) правої ХА після ротації голови ліворуч ($V_{vol} = 6,7$ мл/хв); д) правої ХА в прямому положенні голови ($V_{vol} = 9,7$ мл/хв); е) лівої ХА після відведення лівої верхньої кінцівки ($V_{vol} = 6,2$ мл/хв); ж) лівої ХА в прямому положенні голови за умови релаксації верхньої кінцівки ($V_{vol} = 15$ мл/хв); з) лівої ХА при відведенні правої верхньої кінцівки ($V_{vol} = 5,1$ мл/хв)

Хворій було здійснене хірургічне лікування ЕВД-3 лівої ХА (рис. 3). Динаміка гемодинамічних змін УЗДГ пацієнтки М. з клінічно-орієнтованими пробами відображена на рис. 4.

У післяопераційному періоді відмічалася клінічне покращення у вигляді відновлення активності сухожилкових і періостальних рефлексів, сили м'язів проксимальних відділів верхньої кінцівки та плечового поясу (SSI – 85 балів), зниження проявів ВБН (шкала Hoffenberth – 9 балів) (рис. 5).

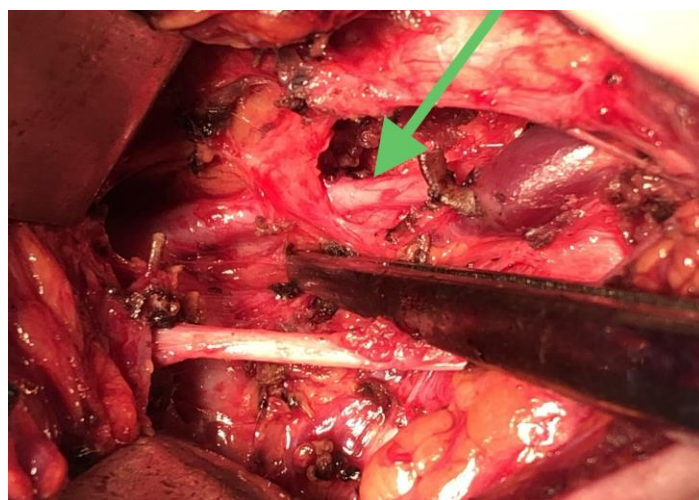


Рис. 3. Операційне поле пацієнтки М., 1951 р. н., під час виконання операції ЕВД-3 лівої ХА. ХА після висічення фіксуючих фіброзно-адгезивних фасціальних перетинок (позначка стрілкою)

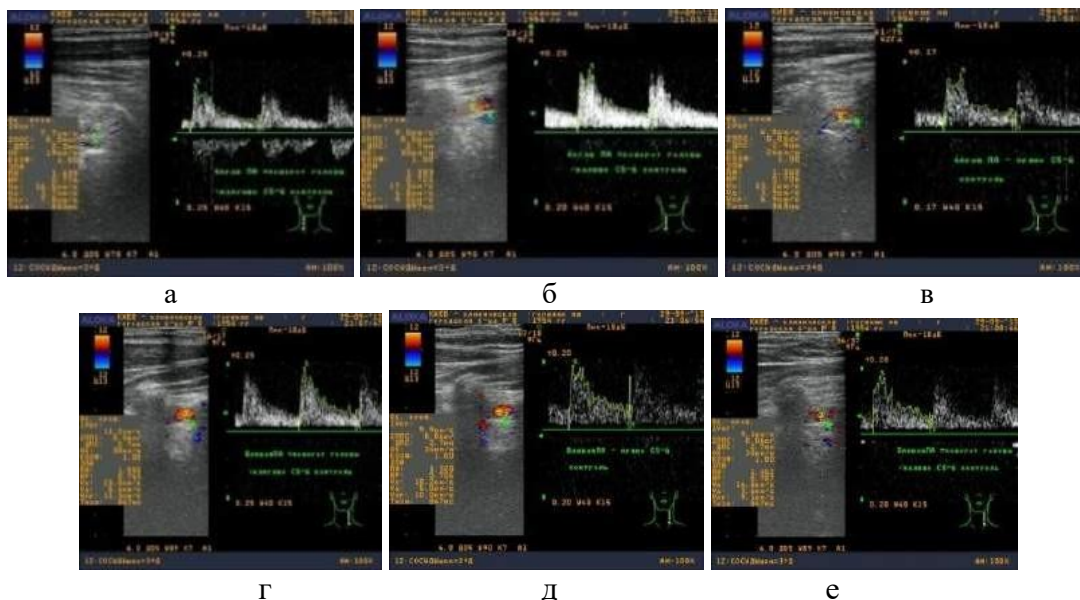


Рис. 4. Ультрасонограми пацієнтки М., 1951 р. н., діагноз: СВАС. Зміни гемодинаміки на ультрасонограмах правої ХА: а) після ротації голови праворуч ($V_{vol} = 19$ мл/хв); б) після ротації голови ліворуч ($V_{vol} = 10$ мл/хв); в) у прямому положенні голови ($V_{vol} = 26$ мл/хв); лівої ХА: г) після ротації голови праворуч ($V_{vol} = 38$ мл/хв); д) у прямому положенні голови ($V_{vol} = 14$ мл/хв); е) після ротації голови ліворуч ($V_{vol} = 30$ мл/хв)



Рис. 5. Відновлення функцій правого та лівого плечей після ЕВД-З ХА пацієнтки М., 1951 р. н., діагноз: СВАС: а) відсутність функції активного відведення правого та лівого плечей до хірургічного лікування; б) відновлення функцій обох верхніх кінцівок після хірургічного лікування, показана можливість активного утримання піднятих випрямлених верхніх кінцівок

При здійсненні ЕНМГ ХА в післяопераційному періоді спонтанної м'язової активності виявлено не було.

Виконане обстеження дозволило встановити наступні положення, що спрямували наш подальший науковий пошук: дегенеративні зміни у ШВХ виникають задовго до появи клінічної маніфестації ДУХКХА, дегенеративні ураження ОРА ШВХ за результатами рентгенологічного обстеження та МРТ не відповідають клінічному перебігу ДУХКХА. Водночас характер рентгенологічної функціональної нестабільності у ШВХ не відбивається в комплексі клінічних симптомів ДУХКХА. Дослідження показали, що максимальні зміни діаметра ХА й об'ємного кровотоку відбувалися в сегменті V_1 ХА, вони мали високий коефіцієнт рангової кореляції ($r = (0,84 \pm 0,008)$; $p < 0,01$) з клінічним перебігом ВБН. Якщо зміни об'ємного кровотоку в ХА також реєструвалися в сегментах V_2 та V_3 ХА при поворотах голови, то зміна діаметра ХА відбувалася саме в сегменті V_1 ХА. Для об'єктивізації клінічного перебігу ДУХКХА, діагностики структурно-функціональних змін,

що відбуваються під час рухів у ШВХ, необхідно встановити, як певні положення голови та шиї діють на характер гемодинаміки у ВБС.

У 6 пацієнтів вікової групи до 45 років та 3 – 45-60 років ХА під час ангіографії виявлена не була. При ретельнішому обстеженні відгалужень було встановлене відходження ХА від дуги аорти в 7 випадках і від брахіоцефального стовбура – 2. «Стоп-контраст» у сегментах V₃-V₄ гіпоплазованої артерії відзначався у 21 хворого вікової групи до 45 років, 14 – 45-60 років і 2 – > 60 років. При контрастуванні протилежної ХА було виявлено, що основну артерію формувала домінівна за діаметром ХА.

На контрлатеральному боці відсутність контрастування ХА за межею сегментів V₃-V₄ в краніальному напрямі була проявом не «стоп-контрасту», а особливості формування басейнів вертебро-базиллярного кровообігу. У 8 пацієнтів вікової групи до 45 років і 5 – 45-60 обидві ХА в сегменті V₄ на тривалому осередку не утворювали основну артерію, маючи майже паралельну спрямованість. У цих випадках спостерігалася коротка БА.

Фенестрацію БА та ХА в сегменті V₄ відмічали в 5 пацієнтів групи до 45 років і 3 – 45-60. Довгу БА «a basilaris elongate» відзначали в 7 хворих віком до 45 років і 4 – 45-60.

Класичною ознакою позиційної динамічної компресії ХА за даними функціональної серійної селективної субтракційної ангіографії рахується феномен «стоп-контраст» у ХА (рис. 6).

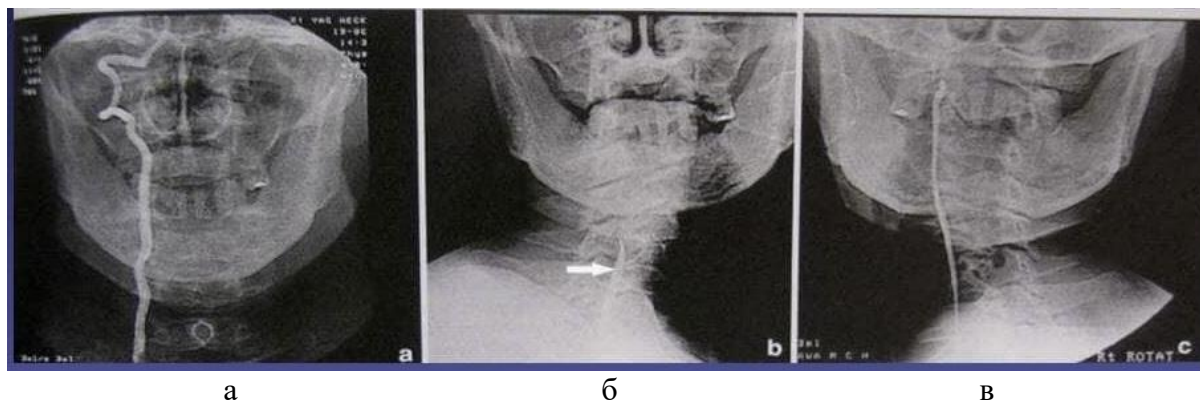


Рис. 6. Ангіограми контрастної ангіографії. Стоп-контраст у ХА після виконання ротаційної проби – класична ознака позиційної компресії під час проведення селективної ангіографії при BOW HUNTER'S STROKE: а) контрастування правої ХА в прямому положенні голови; б) феномен «стоп-контраст» (позначка стрілкою) після ротації голови праворуч на рівні C_{VI} у правій ХА; в) неповне контрастування лівої ХА в сегментах V₃-V₄

Безперечною ознакою можна вважати виникнення локального дефекту заповнення ХА після обертання голови відповідно до визначеної при виконанні УЗДГ ділянки максимальної екстравазальної компресії (рис. 7). Проте серед 219 обстежених така ситуація, що безперечно свідчила про наявність позиційної компресії ХА, була діагностована тільки у 23. Це означало, що тільки для 23 пацієнтів із СКХА, верифікованим клінічно, на підставі УЗД, МРТ-АГ, а також під час операції та подальшого клініко-інструментального спостереження в період реабілітації, при проведенні функціональної САГ діагноз повністю достовірно підтвердився (був отриманий істинно позитивний результат), а для 196 хворих з аналогічно верифікованим ДУХКХА він не був підтвердженим при виконанні функціональної САГ (були одержані хибно негативні результати). Чутливість методу складала 10,5 %.

У разі формування екстравазальної компресії в сегментах V₁-V₂ ХА, відповідно до анатомічних особливостей кістково-м'язово-судинних співвідношень і розробленої графоаналітичної моделі, стінка ХА відчуває спіралеподібну деформацію, що на серії поперечних зрізів являє собою різноорієнтовані в тривимірному просторі конфігурації еліпсо- та серпоподібної форм. Компресія ХА не супроводжується концентричним звуженням судини.



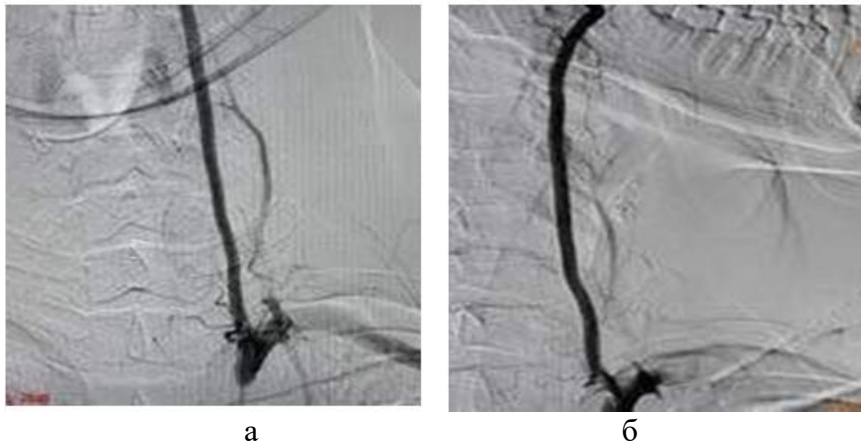
Рис. 7. Ангіограми контрастної ангіографії пацієнтки У., 1964 р. н., діагноз: СВАС: мінуща сліпота (amaurosis fugax); СКХА (М47.0): епізоди дроп-атак, синкопальний синдром; остеохондроз хребта; нестабільність ШВХ: сегментарна дисфункція хребто-рухового сегмента (ХРС) C_V-C_{VI}. Локальна деформація стінки ХА після повороту голови як безперечна ознака позиційної компресії на функціональних селективних ангіографіях (САГ): а) рівномірне контрастування лівої ХА в прямому положенні голови; б) дефект контрастування на рівні C_{VI} після ротації голови ліворуч

Для збільшення можливостей діагностики ДУХКХА методом серійної субтракційної ангіографії потрібно було ввести додаткові критерії. Основними критеріями діагностики ДУХКХА методом функціональної САГ були наступні:

- значне сповільнення просування контрастної речовини після повороту голови в ділянці компресії ХА;
- локальне звуження ХА у вигляді виникнення обмеженого «дефекту» контрастування в ділянці екстравазальної компресії.

Наявність однієї зі вказаних ознак відповідала високій ймовірності одержання істинно позитивного результату, адже всі випадки підтверджувалися при здійсненні УЗДГ, МРА та під час операції. Інші ознаки мали меншу достовірність, проте наявність одночасно 2-3 ознак або в поєднанні з вище переліченими давала можливість з великою ймовірністю діагностувати ДУХКХА. До непрямих ознак, що могли вказувати на наявність позиційної компресії ХА, необхідно було віднести наступні зміни, що виникали при повороті голови:

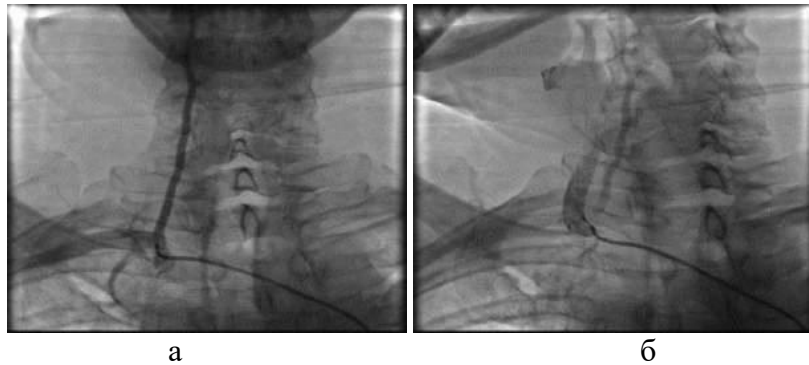
1. зміна траєкторії ходу, форми контуру, характеру патологічної звивистості, її поява або зникнення (98 пацієнтів) (рис. 8);
2. зміна характеру контрастування гілок ПКА, загальної сонної артерії (ЗСА), сегментарних гілок ХА (121 хворий) (рис. 9);
3. зміна швидкості заповнення сегментів ХА на серійних ангіограмах (79 осіб) (рис. 10);
4. зміна послідовності заповнення контрастом брахіоцефальних артерій (БЦА) (104 пацієнти) (рис. 11);
5. поява гарної візуалізації субокципітальних, вертебро-підключичних анастомозів та інших колатералів у системі магістральних артерій ший (82 особи);
6. ущільнення контрастності або просвітлення разом з появою нерівного (хвилеподібного) контуру судини, коли ділянка ширшого контуру змінювалася ділянкою з вужчим контуром за всією довжиною сегмента V₁ ХА (137 пацієнтів);
7. поєднання 2 і більше ознак (142 особи).



а

б

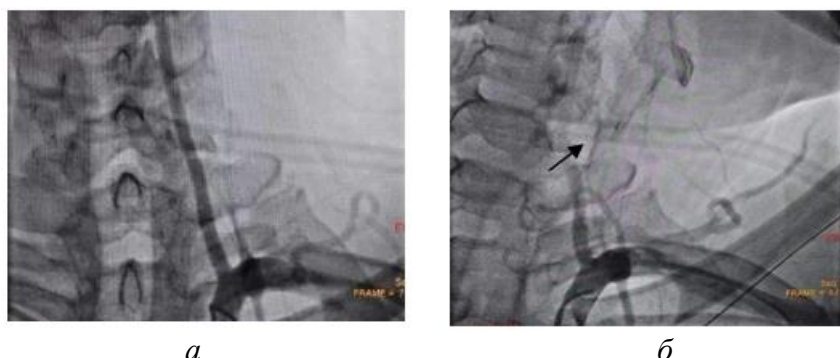
Рис. 8. Ангіограми контрастної ангіографії пацієнтки А, 1975 р. н., діагноз: СВАС: транзиторна глобальна амнезія, епізодичний головний біль напруги; СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром; нестабільність ШВХ: сегментарна дисфункція ХРС С_V-С_{VII}. Зміна траєкторії ходу, форми контуру, характеру патологічної звивистості, її поява або зникнення: а) ангіограма в прямому положенні голови; б) характер ангіограми після ротації голови ліворуч



а

б

Рис. 9. Ангіограми контрастної ангіографії пацієнтки С, 1968 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): вестибуло-атактичний синдром; спондильоз ШВХ: шийна мієлопатія з помірно вираженим мінущим змішаним нижнім парапарезом. Аналіз особливості заповнення ПКА та ХА, змін контрастування анастомозів між БЦА в різних положеннях голови дозволив встановити позиційний стіл-синдром: а) у прямому положенні голови; б) після ротації голови праворуч



а

б

Рис. 10. Ангіограми контрастної ангіографії пацієнта Н, 1973 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): епізоди дроп-атак, синкопальний синдром. Остеохондроз хребта. Шийно-черепний синдром. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом, заднім шийним симпатичним синдромом, рецидивуючий перебіг, фаза загострення. Прискорення або сповільнення просування контрасту в ХА після повороту голови: а) в прямому положенні голови; б) після ротації голови ліворуч

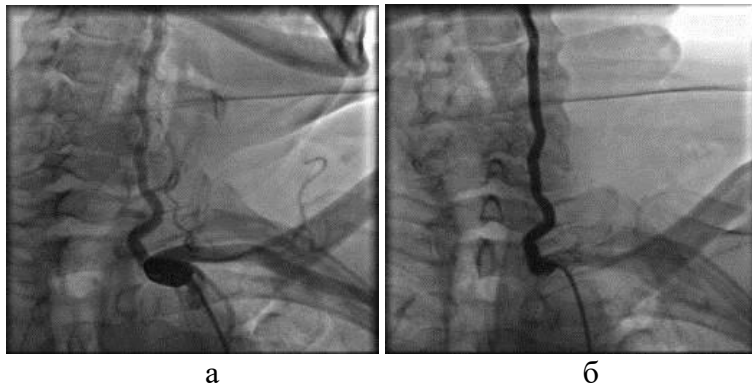


Рис. 11. Ангіограми селективної контрастної ангіографії пацієнта П., 1958 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): епізоди дроп-атак, синкопальний синдром. Остеохондроз хребта. Шийно-черепний синдром. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом, заднім шийним симпатичним синдромом, рецидивуючий перебіг, фаза загострення. Зміна послідовності заповнення контрастом БЦА після повороту голови пов'язана з позиційним зростанням резистентності кровотоку в ХА: а) після ротації голови ліворуч; б) після ротації голови праворуч

Встановлення й аналіз непрямих ознак позиційної компресії ХА дав можливість підвищити чутливість методу САГ з використанням ортопедичних проб для діагностики ДУХКХА.

Поєднання непрямих ознак позиційної компресії ХА спостерігалось в 142 пацієнтів. У 18 з них також відмічалися прямі ознаки у формі призупинення просування контрасту та вираженого локалізованого звуження контуру ХА. Ще в 5 пацієнтів чітко простежувалися прямі ознаки компресії ХА при зміні положення голови, водночас непрямі не були достатньо візуалізованими.

У 38 хворих, яким була виконана контрольна САГ на тлі регресу клініки ВБН, при спробі провокації позиційної компресії ХА шляхом здійснення ортопедичних тестів, були встановлені наступні ознаки:

1. зміна траєкторії патологічної звивистості (7 осіб – 18,4 %);
2. зміна швидкості заповнення сегментів ХА (11 пацієнтів – 28,9 %);
3. зміна послідовності заповнення контрастом БЦА (8 осіб – 21,1 %);
4. зміна характеру контрастування гілок ПКА, ХА (12 пацієнтів – 31,6 %);
5. інші ознаки чи їх поєднання (не спостерігалось).

На тлі регресу клініки ВБН після виконання ЕВД комбінацій з 2 і більше ознак, що могли вказувати на наявність позиційної компресії ХА, не відмічалось. Отже, чутливість методу з урахуванням нових комбінацій ознак, що з'являлися при здійсненні позиційних проб, становила 67,1 %.

За наявності вертебрально-підключичного обкрадання, зумовленого оклюзією ПКА або плече-головного стовбура проксимальніше відходження ХА (8 осіб), чітко візуалізувалися субокципітальні анастомози, насамперед заповнювалися ВСА, ЗСА, її потилична гілка, ретроградно-щитошийний стовбур, а через висхідну артерію шиї – сегментарні міжхребцеві сполучення.

Після цього на екрані з'являлася ПКА, а далі мультифокально контрастувалася ХА. У цих пацієнтів на серійних САГ спостерігалось швидке заповнення контрастом щитошийного стовбура, причому висхідна артерія шиї візуалізувалася швидше за інші гілки стовбура (рис. 12).



Рис. 12. Ангіограми контрастної ангіографії пацієнта М., 1952 р. н., діагноз: СВАС: мінуща сліпота (amaurosis fugax); кластерний головний біль, епізодична форма, період загострення. СКХА (М47.0): повторювані епізоди ВБН. Тромбоз проксимальних відділів правої ПКА з формуванням вертебрально-субклавікулярного стіл-синдрому. Заповнення ПКА та ХА через ЗСА й анастомози гілок ПКА при класичному варіанті стіл-синдрому (тромбоз проксимального відділу ПКА): а) ретроградне заповнення контрастом щитошийного стовбура; б) ретроградне контрастування ПКА та ХА

Отже, ангіографічне обстеження хворих дало можливість:

- за чутливості 67,1 % встановити наявність позиційної компресії ХА;
- визначити ступінь розвиненості та шляхи колатерального кровообігу, особливо при вертебро-підключичних «стіл-синдромах»;
- оцінити стан внутрішньомозкових артерій, особливості формування й аномалії «вілізієва кола».

За результатами МРА в наших дослідженнях найчастішими формами ураження екстракраніальних відділів ХА були подовження, звуження або оклюзія. Відмічалися подовження, звивистості у вигляді S- і С-подібних елонгацій і перегинів під гострим кутом [15]. Якщо МРА виконувалася без ортопедичних проб, її чутливість складала 67,4 %.

Здійснення позиційних ортопедичних проб впродовж проведення МРА дало можливість набагато збільшити чутливість методу (до 85,7 %).

Недоліком МРА при діагностиці ДУХКХА була обмеженість у виконанні динамічних функціонально-ортопедичних проб. Цей недолік був пов'язаний з інженерно-конструктивними особливостями камери, в якій перебував хворий протягом обстеження, й обмежувальними властивостями фіксатора голови [13, 16]. Втрата чутливості методу МРА відбувалася завдяки пацієнтам молодого віку (до 45 років), для яких елонгація початкового сегмента ХА переважно була не характерною.

Результати реєстрації об'ємного та лінійного кровотоку при застосуванні УЗДГ та фазово-контрастної МРА вказували на те, що в області подовження та краніальних ділянках ХА на межі сегментів V_1 - V_2 не виникали стрімкі зміни кровотоку, на відміну від протилежного боку, де виразність елонгації була нижчою або відсутньою. Крім того, на стороні елонгації ХА завжди спостерігався більший кровотік, ніж на протилежній. Це вказувало на гемодинамічну значущість артерії, що набувала змін у вигляді подовження в сегменті V_1 за час існування екстравазальної компресії. Отже, елонгація ХА в сегменті V_1 була набутою патологією, що формувалася на боці ХА, яка відчувала переважне гемодинамічне навантаження. Клінічні приклади продемонстрували, що на боці переважної елонгації ХА зміни кровотоку при динамічних пробах відбувалися повільніше. У м'язово-фасціальному каналі сегмента V_1 контур ХА був прямим, а в проксимальній ділянці – викривленим. Це свідчило про те, що елонгація мала постійне гемодинамічне перенавантаження та відігравала роль своєрідного амортизатора, що гасив гемодинамічний удар. Важливий висновок із цього аналізу полягав у тому, що подовження в сегменті V_1 ХА було маркером екстравазальної компресії.

У 225 пацієнтів за результатами хірургічного лікування компресії ХА контрольна МРТ-ангіографія в режимі фазового контрастування при виконанні розрахунків за інтегральними показниками лінійної швидкості кровотоку не показала суттєвих змін об'ємного кровотоку в пробах з поворотами голови ($\Delta V_{vol} = (2,8 \pm 0,03)$ мл/хв; $p < 0,01$). Це вказувало на те, що екстравазальна декомпресія (ЕВД) ХА могла сприяти достовірній мінімізації динамічних змін об'ємного кровотоку у ВБС в різних ортопедичних положеннях і ортопедичній незалежності гемодинаміки ВББ.

Враховуючи складнощі інтерпретації результатів УЗДГ та МРА БЦА у встановленні виразності компресії ХА при діагностиці ДУХКХА, ми визначили можливість створення стереотаксичного зображення ХА в реальному часі при застосуванні сучасних нейро-ангіовізуалізуючих технологій (МРТ-ангіографія з позиційними пробами) з використанням комп'ютерних програм об'ємної (3D) реконструкції.

У результаті програмної комп'ютерної 3D-обробки даних МРТ-ангіографії БЦА були одержані стереотаксичні зображення, що містили необхідні дані для створення скульптуральної наочної моделі реального хворого в реальному часі.

Характеристики 3D-моделей усіх пацієнтів були підтверджені під час хірургічних декомпресивних втручань, що вказувало на високу чутливість методу МРА в діагностиці ДУХКХА – 93,02 % ($p < 0,05$; $n = 43$) (рис. 13).

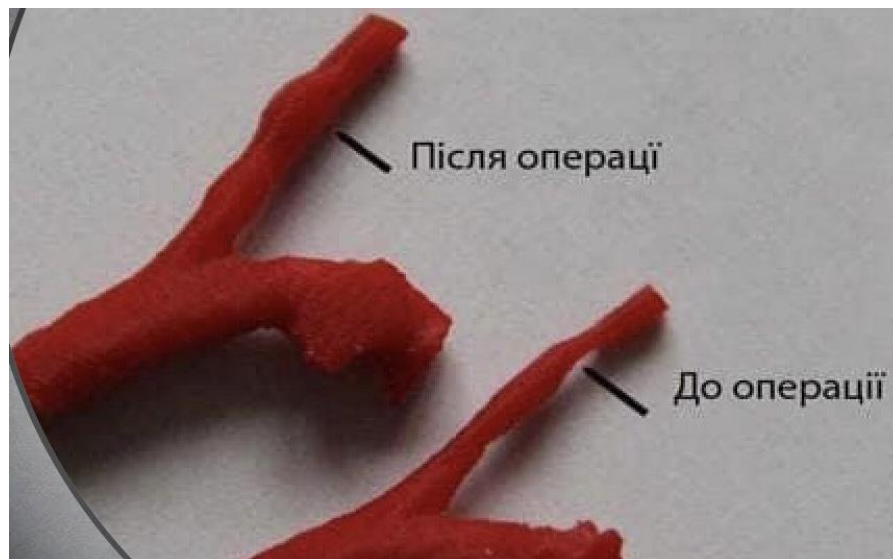


Рис. 13. 3-D моделі ЕКХА пацієнта Т., 1978 р. н., діагноз – СКХА (М47.0): епізоди дроп-атак, синкопальний синдром. Спондилоз ШВХ: помірно виражений минуций змішаний верхній парепарез. Вертеброгенна скелетно-м'язова кривошия. 3D-реконструкція та сканування сегмента V₁ ХА в скалено-вертебральному каналі при застосуванні нейро-візуалізуючих методів обстеження: при її деформації в каналі до операції (а) та після усунення компресії (б) у процесі хірургічного лікування

Серед 43 хворих, яким було виконане стереотаксичне моделювання, 8 отримали хибно негативний результат за даними МРА, у 3 не було одержано достатньої визначеності щодо наявності позиційної компресії клінічно значущої ХА згідно з результатами моделювання.

Сучасна програмна обробка нейро-ангіовізуалізуючих методів діагностики зі створенням 3D-принтерних моделей дала можливість збільшити чутливість МРА з 85,7 % до 87,013 % ($p < 0,001$), а також сприяла кращому визначенню плану операції ЕВД ХА за наявності майже точної моделі патологічного процесу.

Під час виконання досліджень за методикою РWІ МРТ були встановлені наступні комбінації показників кровотоку (CBF, PH, TT) для правшів, що відповідали присутності

клініки ВБН, яка зі свого боку оцінювалася за шкалою Hoffenberth і Н. Vernon, S. Mior (1991):

1. VI CBF1 min, PH1 min (TT1 max) < CBF2 PH2 < CBF3 PH3, (TT2 < TT3) (I група – 25 пацієнтів, II група – 22);
2. VII CBF1 min, PH1 min (TT1 max) < CBF2, PH2 (TT2) ≈ CBF3, PH3 (TT3) (I група – 38 осіб, II група – 25);
3. VIII CBF2, PH2 > CBF3 PH3 > CBF1 min, PH1 min (TT1 max), (TT2 < TT3) (I група – 17 хворих, II група – 14);
4. IV CBF2 PH2 > CBF1 PH1 ≥ CBF3 PH3 (I група – 16 пацієнтів, II група – 13);
5. V CBF3 PH3 > CBF1 PH1 ≥ CBF2 PH2 (I група – 13 осіб, II група – 24).

Варіанти комбінацій позначили за принципом відповідності гірших показників CBF стовбура мозку й умовно «домінантної» півкулі мозочка меншому номеру самої комбінації. Позначка CBF1 min значила, що церебральний перфузійний кровотік у ділянці 1 відповідав мінімальним показникам кровотоку в ділянках 2 та 3. Аналогічне значення носили позначки PH1 min та TT1 max.

Показник (TT) у дужках означав, що його вказана характеристика зустрічалася понад у 50 % випадків, але не була обов'язковою.

Для шугль були характерними варіанти VI (I група – 3, II група – 2); VII (I група – 3, II група – 1); IV (I група – 2, II група – 2).

При аналізі рангової кореляції між варіантами групування показників перфузії стовбура головного мозку – півкуль мозочка та виразністю ВБН згідно зі шкалою Hoffenberth у правшів був встановлений високий негативний кореляційний зв'язок з коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена ($r = (-0,723 \pm 0,002)$ ($p < 0,001$)) для усіх пацієнтів I та II груп, яким була виконана МРТ головного мозку в режимі PWI. Це показувало, що виразність ВБН (клінічно) мала сильний кореляційний зв'язок з нумерацією показників перфузії відповідно до варіантів VI-BV, що можна було умовно відобразити в наступній послідовності: ВБН "VI" > ВБН "VII" > ВБН "VIII" > ВБН "IV" > ВБН "V".

Дисперсійний аналіз показав наявність значущих відмінностей між показниками ВБН та ПФШВХ, що відповідали комбінаціям VI і VII, VII та VIII, VIII та IV, IV та V ($p < 0,01$). Наслідки ішемічного інсульту з ураженням великих півкуль головного мозку спостерігалися у 18 з 47 пацієнтів з порушеннями перфузії, що відповідали комбінації VI, 15 з 63 – VII, 8 з 31 – VIII, 2 з 29 – IV, 1 з 37 – V.

VI-VIII та IV-BV можна було умовно поділити на дві категорії за принципом наявності чи відсутності ознаки, як-от CBF1 min + PH1 min. До категорії I (K_1) увійшли варіанти VI-VIII ($N_1 = 141$), II (K_2) – IV-BV ($N_2 = 66$). У категорії K_1 ТІА зустрічалися в 123 пацієнтів, K_2 – 18. ПФШВХ в категорії K_1 дорівнювало ($25,2 \pm 0,48$) балів; K_2 – ($21,3 \pm 0,35$) балів.

Оцінка спряженості фактора мінімального перфузійного кровотоку (CBF min) та мінімальної пікової висоти (PH min) у півкулях мозочка та безпосередньо в ділянці 1 стовбура мозку з вірогідністю ішемічного інсульту та ТІА показала високий ступінь зв'язку за критерієм Пірсона: 36,4 ($p < 0,001$) за наявності двох груп хворих за даним критерієм і двох результативних груп.

Показники ефективності прогнозу ішемічного інсульту за критерієм наявності чи відсутності в комбінаціях серед характеристик перфузії ділянок 1-3 (стовбур мозку – півкулі мозочка) ознак CBF1 min і PH1 min дозволили встановити наступне:

- ймовірність інсульту в анамнезі при виражених ПФШВХ (25-30 балів за Neck Disability Ind. (1991) = 29,1 %);
- ймовірність відсутності інсульту в анамнезі при помірних ПФШВХ (15-24 бали за Neck Disability Ind. (1991) = 95,5 %).

Показники ефективності прогнозу ТІА за критерієм наявності-відсутності CBF1 min – PH1 min у комбінації серед характеристик перфузії ділянок 1-3 стовбурових відділів – півкуль мозочка були визначені наступним чином:

- ймовірність наявності ТІА при виражених ПФШВХ = 87,2 %;
- ймовірність відсутності ТІА при помірних ПФШВХ = 72,7 %.

При дослідженні пацієнтів з ДУХКХА в режимі PWI МРТ були встановлені 5 основних варіантів комбінацій показників перфузійного кровотоку в ділянках стовбура мозку й обох півкуль мозочка. Був визначений високий кореляційний зв'язок між варіантами комбінацій перфузійного кровотоку та виразністю ВБН ($-0,723 \pm 0,002$; $p < 0,001$).

Дисперсійний аналіз показав статистично значущу різницю клінічної виразності ВБН в балах за шкалою Hofferberth відповідно до варіантів комбінацій характеристик кровотоку в режимі перфузії. Був визначений високий рівень зв'язку за критерієм Пірсона (36,4; $p < 0,001$) щодо гострих ішемічних уражень головного мозку з наслідками у вигляді неврологічного дефіциту, ТІА при розподілі пацієнтів за ознакою наявності-відсутності в комбінації CBF min. Були встановлені 4 основних варіанти формування характеристик кровотоку в режимі перфузії після хірургічного лікування ДУХКХА за принципом максимальних значень CBF1 і PH1.

У процесі дослідження було виявлено, що особливості структурно-просторової орієнтації зображення ХА, виведеного за допомогою МСКТ-АГ, достовірно підтверджувалися під час хірургічного втручання (рис. 14) [19].

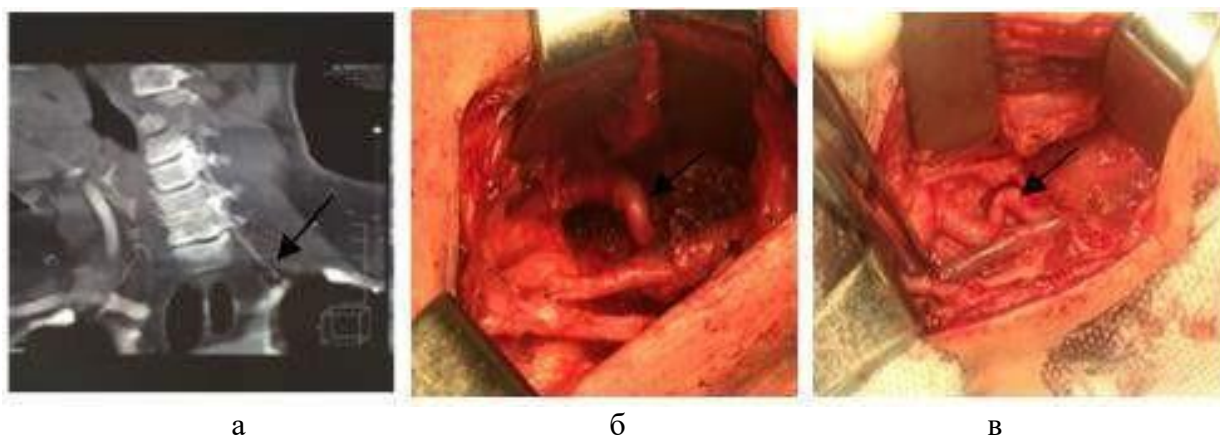


Рис. 14. КТАГ (а) й етапи хірургічного лікування (б, в) пацієнтки Т., 1961 р. н., діагноз: СКХА (M47.0): повторювані епізоди ВБН. Остеохондроз хребта. Цервікалгія. Хронічна вертеброгенна цервікалгія з вираженими міотонічними та нейродистрофічними проявами, рецидивуючий перебіг, фаза загострення, виражений больовий синдром, виражене обмеження рухливості шийного відділу. Ідентичність зображення ХА на КТАГ та її вигляду впродовж операції: а) спіралеподібна звивистість лівої ХА з ротацією голови контрлатерально; б) ХА в операційному полі на етапі декомпресії проксимального сегмента; в) ХА в операційному полі після повної декомпресії.

У І групі пацієнтів, в якій проведення ортопедичної проби визначалося як бік менш обмеженої ротації, чутливість становила 78,68 % ($p < 0,05$). Недосконалість методики демонструють рис. 15-17. У ІІ групі, в якій сторона ротації встановлювалася попереднім виконанням УЗДГ ХА з ортопедичними пробами, керуючись особливістю максимального зниження кровотоку в ХА під час здійснення динамічних ортопедичних проб, напрям повороту голови під час МСКТ-АГ дослідження відповідав максимально обмеженій ротації за амплітудою руху.

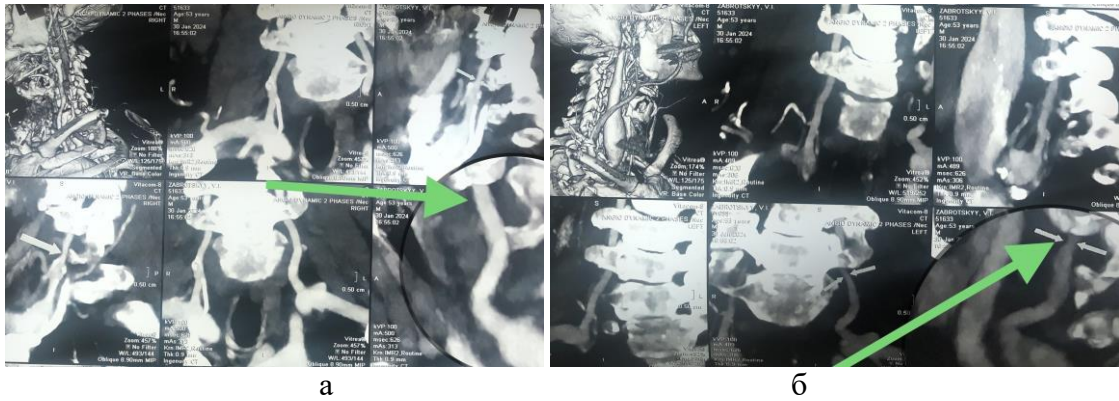


Рис. 15. КТАГ з ортопедичною пробою повороту голови ліворуч пацієнтки Р., 1970 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): вестибуло-атактичний синдром. Спондильоз ШВХ: радикалопатія C_v , рецидивуючий перебіг, стадія загострення, різко виражений больовий синдром, значне обмеження рухливості шийного відділу. Обмеження повороту голови в бік компресії лівої ХА на КТАГ: а) після ротації голови праворуч; б) після ротації голови ліворуч, відмічається позиційне викривлення лівої ХА

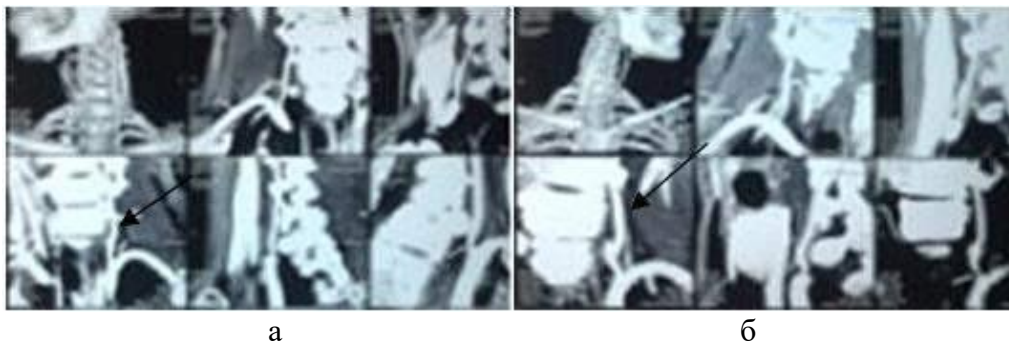


Рис. 16. КТАГ пацієнтки Т., 1956 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): кохлео-вестибулярний синдром. Остеохондроз хребта. Цервікалгія. Хронічна вертеброгенна цервікалгія з вираженими міотонічними та нейродистрофічними проявами, рецидивуючий перебіг, фаза загострення, виражений больовий синдром, виражене обмеження рухливості шийного відділу. Обмежений поворот голови ліворуч відповідає позиційній компресії лівої ХА: а) після ротації голови праворуч; б) позиційна компресія з обмеженням ротації голови ліворуч

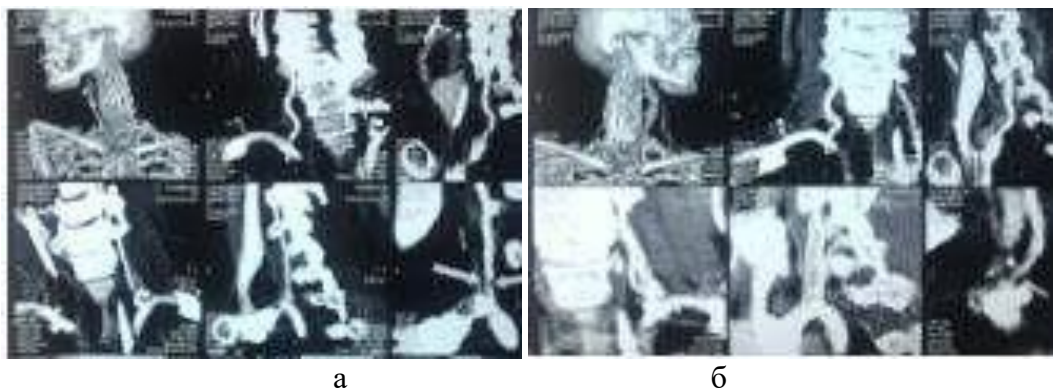


Рис. 17. КТАГ пацієнта П., 1958 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): повторювані епізоди ВБН. Спондильоз ШВХ: дегенеративний спінальний стеноз внаслідок спондилоартрозу з гіпертрофією суглобових фасеток, гіпертрофії жовтої та задньої поздовжньої зв'язок. Обмеження при повороті голови праворуч, клініка ВБН зростає при повороті голови ліворуч, позиційна компресія за даними КТАГ визначається при ротації в обидва боки: а) після ротації голови праворуч; б) після ротації голови ліворуч

У II групі чутливість методики становила 81,2 % ($p < 0,05$). Недоліки методики відбиті на рис. 18. Недосконалість методики пояснювалася тим, що компресія ХА зазвичай мала двобічний характер, причому положення голови під час ротаційної проби, в якому кровотік в одній з ХА погіршувався, згідно з даними УЗДГ, відповідав положенню, в якому для контрлатеральної ХА він виявлявся не найгіршим, а в частині випадків ($(28,3 \pm 7,4) \%$; $p < 0,05$) навіть найкращим з аналізованих положень. Ця особливість не дозволяла повноцінно якісно оцінити стан ортопедичної залежності контрастування одної з ХА під час здійснення повного МСКТ-АГ обстеження [14]. Крім того, в частині випадків УЗДГ не давала можливості повноцінно відображати глибину структурних змін, що відбуваються впродовж позиційної компресії (рис. 19-22).



Рис. 18. КТАГ після ротації голови праворуч (а) та ліворуч (б) пацієнта Н., 1950 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром. Остеохондроз хребта.

Шийно-черепний синдром. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом, заднім шийним симпатичним синдромом, рецидивуючий перебіг, фаза загострення. Обмеження повороту голови праворуч, компресія ХА реєструється при повороті голови ліворуч

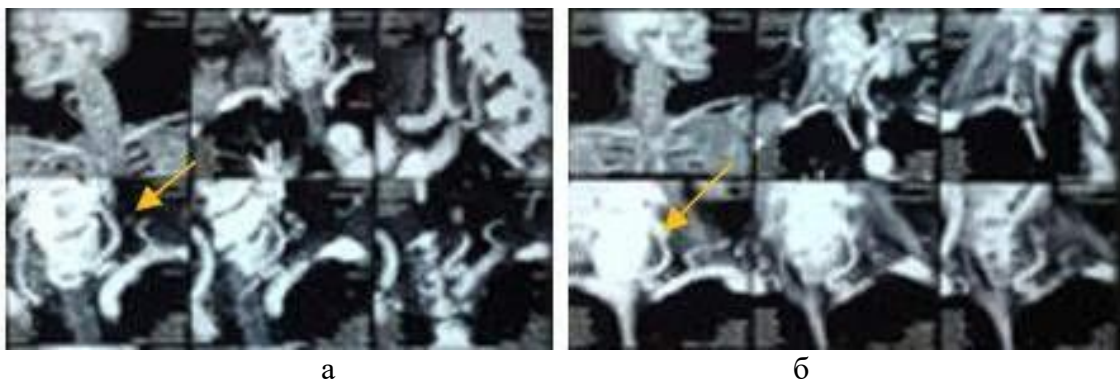


Рис. 19. КТАГ після ротації голови праворуч (а) та ліворуч (б) пацієнта З., 1952 р. н., діагноз – СКХА (М47.0): офтальмічний синдром. Спондилоз ШВХ. Шийно-черепний синдром. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом, заднім шийним симпатичним синдромом, рецидивуючий перебіг, фаза загострення. Обмеження ротації голови праворуч, компресія ХА реєструється при повороті голови ліворуч

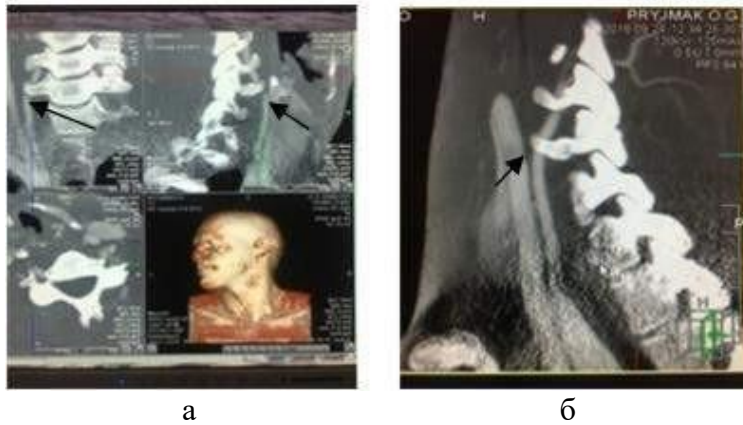


Рис. 20. КТАГ пацієнта Р., 1978 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром. Нестабільність ШВХ: сегментарна дисфункція ХРС С_v-С_{vii}. Цервікалгія. Хронічна вертеброгенна цервікалгія з вираженими міотонічними та нейродистрофічними проявами, рецидивуючий перебіг, фаза загострення, виражений больовий синдром, виражене обмеження рухливості шийного відділу: а) поворот голови ліворуч, тотальна позиційна компресія ХА; б) поворот голови праворуч, відновлення нормальних параметрів прохідності ХА в місці попередньої тотальної компресії

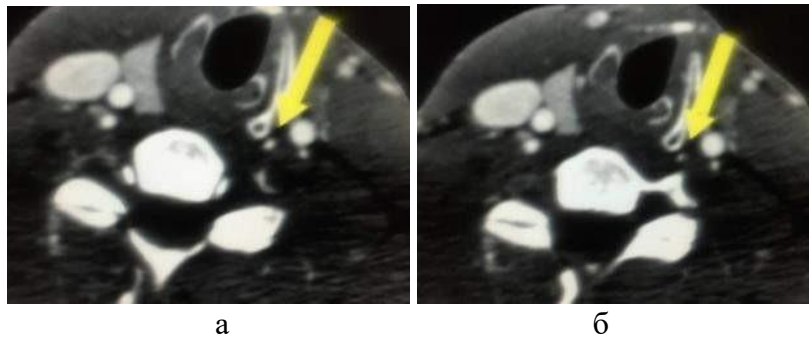


Рис. 21. КТАГ в аксіальній проекції проксимальніше зони компресії (а) та зони компресії (б) пацієнта Р., 1978 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром. Демонстрація поетапного формування тотальної компресії лівої ХА після ротації голови ліворуч

У ІІІ групі була отримана максимальна ефективність за чутливості 93,4 % ($p < 0,01$) ($N_p = 241$, $N_n = 17$).

Під час обстеження пацієнтів з використанням МСКТ-АГ, УЗДГ БЦА з позиційними пробами з урахуванням динамічного спостереження за результатами лікувально-діагностичних медикаментозних блокад при верифікації цих даних з результатами, отриманими при виконанні декомпресійних хірургічних втручань, були виділені наступні ознаки екстравазальної позиційної компресії [23]:

1. локальне бокове позиційне звуження ХА (59 осіб – 24,5 %) відповідає КСп формі перебігу ДУХКХА: а) проксимальна 1/3 – гирло ХА; б) середня 1/3 – І ребро, головки, в) дист. 1/3 сегмента V₁ – вхід у поперечний канал; г) комбінація (рис. 22);
2. поздовжнє або елонговане плавне позиційне звуження ХА (47 пацієнтів – 19,5 %) відповідає КС формі перебігу ДУХКХА (рис. 23);
3. позиційна деформація профілю ХА з загостренням або формуванням перегинів (43 особи – 17,9 %) відповідає КС або КО формі перебігу ДУХКХА (рис. 24);
4. зменшення $\varnothing$ (діаметральне звуження) ХА ($(4,2 \pm 0,75)$ мм; $p < 0,05$) в окремих ділянках (16 пацієнтів – 6,6 %) відповідає СО або КО формі перебігу ДУХКХА (рис. 25);
5. нерівномірна поздовжня ділянкова множинна бокова деформація контуру ХА, доліхостеноз (9 хворих – 3,7 %) відповідає КО або СО формі перебігу ДУХКХА (рис. 26);

6. у незначній кількості випадків (13 осіб I групи) відмічалася поздовжня стереотаксична деформація стінки ХА в ділянці екстравасального стиснення, що не супроводжувалася явною зміною діаметра артерії в об'ємно-просторовому вимірі (рис. 27).

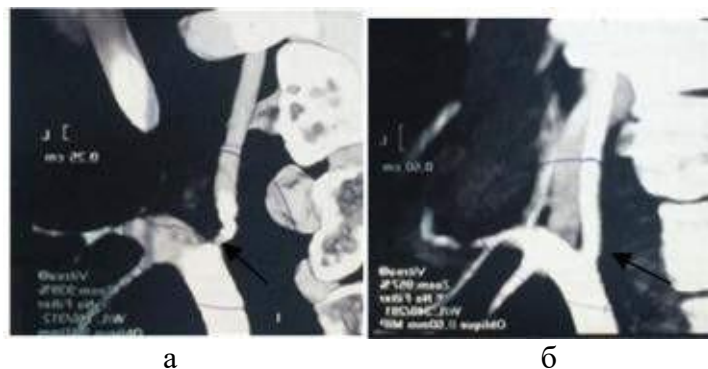


Рис. 22. КТАГ пацієнтки С., 1979 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): епізоди дроп-атак, синкопальний синдром; Нестабільність ШВХ: сегментарна дисфункція ХРС С_V-С_{VII}.

Цервікалія. Хронічна вертеброгенна цервікалія з вираженими міотонічними та нейродистрофічними проявами, рецидивуючий перебіг, фаза загострення, виражений больовий синдром, виражене обмеження рухливості шийного відділу. Локально-позиційне звуження ХА: а) стеноз проксимальної ділянки ХА при ротації голови ліворуч; б) відсутність ознак стенозування після ротації голови праворуч

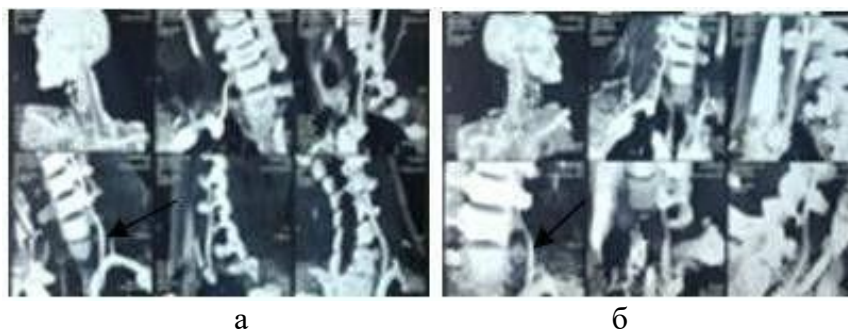


Рис. 23. КТАГ пацієнта С., 1986 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): епізоди дроп-атак, синкопальний синдром. Остеохондроз хребта. Шийно-черепний синдром. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом, заднім шийним симпатичним синдромом, рецидивуючий перебіг, фаза загострення. Поздовжнє або елонговане плавне позиційне звуження лівої ХА: а) відсутність звуження при ротації голови праворуч; б) звуження ХА внаслідок компресії після ротації голови ліворуч



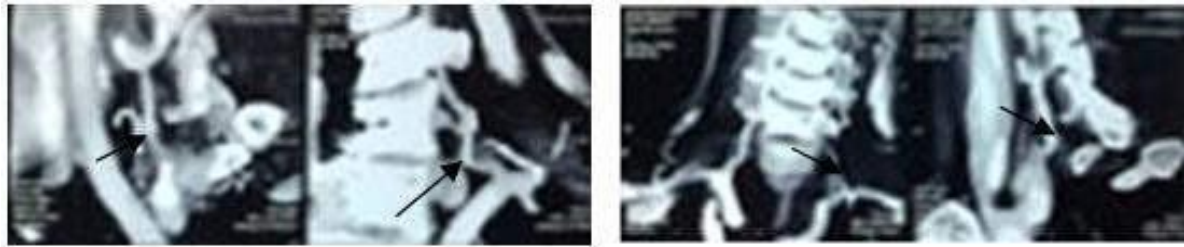
Рис. 24. КТАГ пацієнта В., 1985 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): повторювані епізоди ВБН. Нестабільність ШВХ: сегментарна дисфункція ХРС С_V-С_{VII}. Позиційна деформація профілю лівої ХА з загостренням або формуванням перегинів: а) перегин ХА в проксимальній ділянці сегмента V₁; б) відсутність деформації при ротації голови праворуч



а

б

Рис. 25. КТАГ пацієнта Ц., 1973 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): кохлео-вестибулярний синдром. Остеохондроз хребта. Шийно-плечовий синдром. Хронічна вертеброгенна цервікобрахіалгія з вираженими міотонічними проявами, різко вираженим больовим синдромом, нейродистрофічним брахіокапсулярним, вегетативно-судинним брахіальним синдромом, вираженим обмеженням рухливості шийного відділу та плеча, рецидивуючий перебіг, фаза загострення. Зменшення $\varnothing$ ХА ($4,2 \pm 0,75$ мм; $p < 0,05$) в окремих ділянках: а) після ротації голови праворуч; б) після ротації голови ліворуч



а

б

Рис. 26. КТАГ пацієнтки А., 1969 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): вестибуло-атактичний синдром; спондильоз ШВХ: радикулопатія С₆, рецидивуючий перебіг, стадія загострення, різко виражений больовий синдром, значне обмеження рухливості шийного відділу. Нерівномірна поздовжня ділянкова множинна бокова деформація контуру ХА за довжиною – нерівномірне звуження (доліхостеноз): а) після ротації голови праворуч; б) після ротації голови ліворуч

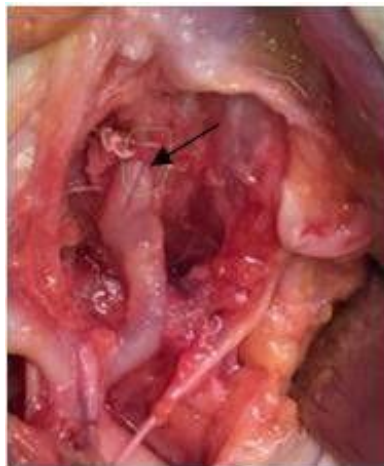


Рис. 27. Патологоанатомічний макропрепарат пацієнта Ф., 1958 р. н., діагноз: СВАС. Гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у ВББ з формуванням обширного інфаркту в правій гемісфері мозочка. Дислокаційний стовбуровий синдром. Дублікатура стінки ХА сформована внаслідок компресії при входженні артерії в фіброзно-м'язовий канал скалено-вертебрального трикутника (ділянка позначена обвідним контуром)

Такі деформації краще виявлялися при виконанні УЗДГ. У 4 випадках особливості контрастування артерій і вен протягом проведення ортопедичного навантаження не дозволяли оцінити характер позиційної компресії ХА (рис. 28, 29).

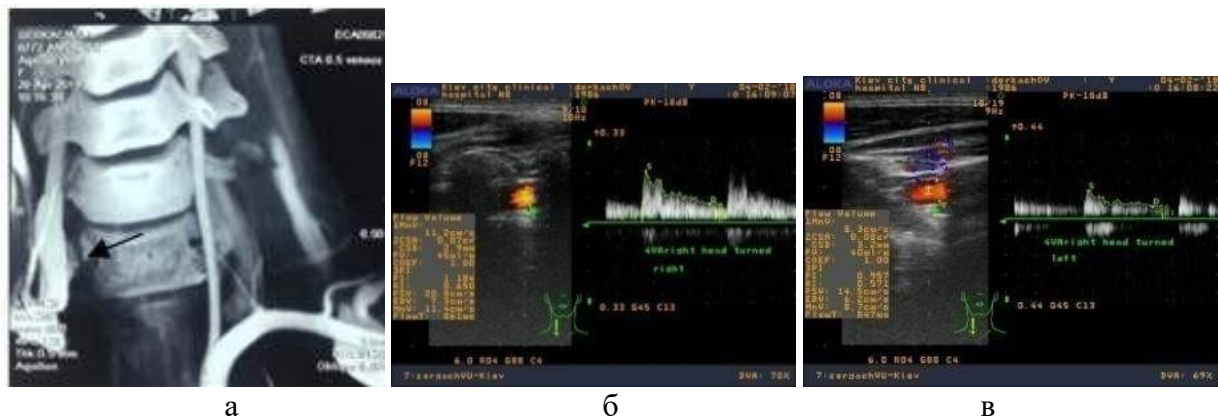


Рис. 28. КТАГ (а) та результати УЗДГ (б, в) пацієнтки Д., 1979 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром. Остеохондроз хребта. Шийно-черепний синдром. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом, заднім шийним симпатичним синдромом, рецидивуючий перебіг, фаза загострення. а) КТАГ з поворотом голови не дозволяє встановити виразність компресії правої ХА через те, що законтрастованість хребтової вени не дає можливості оцінити позиційні зміни правої ХА. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом демонструють наявність позиційної компресії правої ХА, що не була визначена при виконанні КТАГ з позиційними пробами: б) відсутність проявів компресії на початку проведення ортопедичних проб; в) доплерографічні характеристики компресії, що виникла при закінченні ротаційної проби

У 87 хворих УЗДГ ХА не встановило позиційних змін об'ємного кровотоку в артеріях, які надалі вимагали проведення хірургічного лікування. У цих пацієнтів КТАГ виявила зміни характеру контрастування ХА впродовж ортопедичних проб (рис. 29, 30) [12].

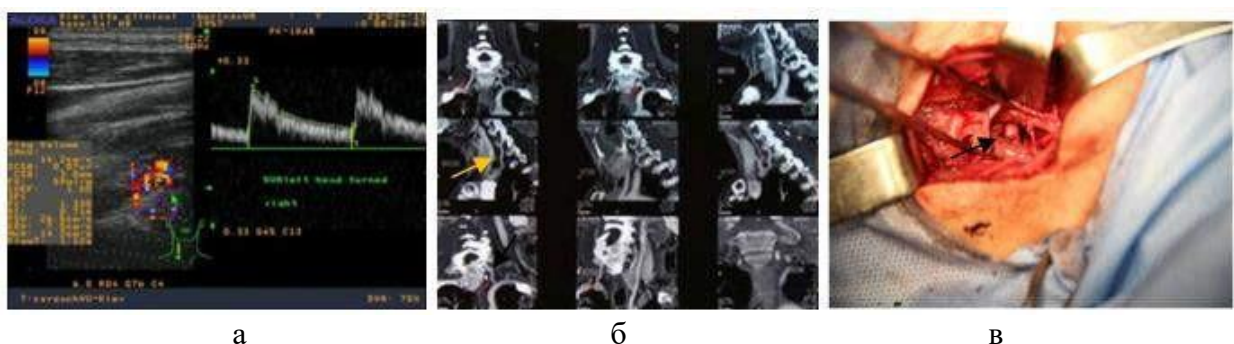


Рис. 29. УЗДГ (а), КТАГ (б), операційне поле (в) пацієнта Б., 1963 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): кохлео-вестибулярний синдром. Остеохондроз хребта. Цервікалгія. Хронічна вертеброгенна цервікалгія з вираженими міотонічними та нейродистрофічними проявами, рецидивуючий перебіг, фаза загострення, виражений больовий синдром, виражене обмеження рухливості шийного відділу: а) УЗДГ не встановлює компресії правої ХА; б) ангіографія показує кутову деформацію правої ХА, що виникає при ротаційній пробі; в) підтвердження достовірності результатів КТАГ під час хірургічного втручання

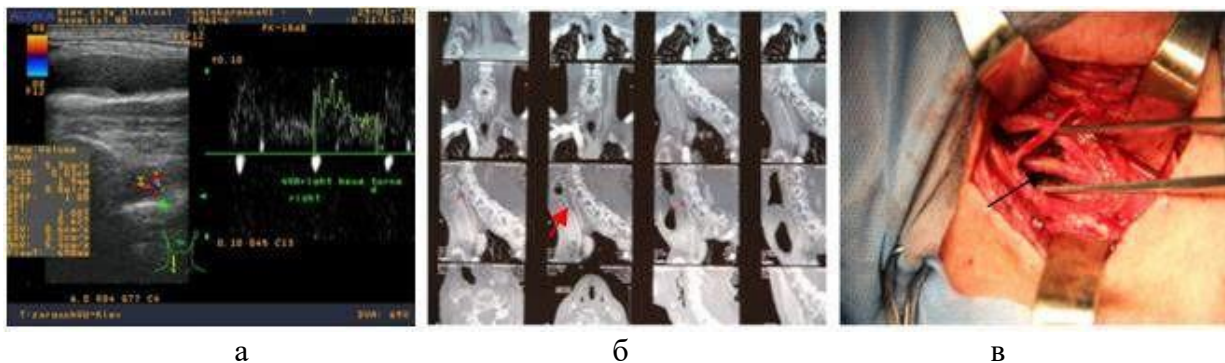


Рис. 30. УЗДГ (а), КТАГ (б), операційне поле (в) пацієнта Ш., 1965 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром. Спондилоз ШВХ: шийно-черепний синдром. Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія з вираженим міотонічним синдромом, заднім шийним симпатичним синдромом, рецидивуючий перебіг, фаза загострення: а) зниження гемодинаміки в правій ХА після повороту голови праворуч; б) КТАГ, тотальний позиційний стеноз правої ХА при ротації голови праворуч; в) підтвердження результатів КТАГ під час проведення операції

У 17 пацієнтів з хибно негативними результатами, одержаними при виконанні КТАГ, та 87 хворих з хибно негативними результатами УЗДГ БЦА відтворення клінічної ситуації позиційної компресії ХА протягом проведення УЗДГ дало можливість встановити наявність клінічно значущої компресії в складних біомеханічних рухових комбінаціях.

Комбінована діагностика ДУХКХА, що включала КТАГ з подвійною ортопедичною пробою й УЗДГ з відтворенням клінічної ситуації позиційної компресії ХА, дозволила досягти чутливості 99,2 % ($p < 0,01$) [18, 25].

Згідно з даними рентгенологічного, УЗД, МРТ плечового суглоба, хворі були розподілені за виразністю патологічних змін в області плечового суглоба.

Коефіцієнт рангової кореляції патологічних структурних змін в області плеча відносно балів за шкалою Hofferberth залежно від характеру ураження плеча варіював від 0,13 до 0,24 ($p < 0,05$), що вказувало на слабкий кореляційний зв'язок. Коефіцієнт рангової кореляції між вираженістю патологічних структурних змін хронічного характеру в плечовому суглобі та шкалою SSI (1994) залежно від нозологічної форми ураження плеча змінювався від 0,28 до 0,49 ($p < 0,05$), що відповідало середній вираженості кореляційного зв'язку. Клінічний приклад клініко-інструментального лікування пацієнта К. наведений на рис. 31, 32.



Рис. 31. Клінічне обстеження пацієнта К., 1962 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром. Спондилоз ШВХ. Дегенеративний спінальний стеноз внаслідок спондилоартрозу з гіпертрофією суглобових фасеток, гіпертрофії жовтої та задньої поздовжньої зв'язок. Адгезивний капсуліт плечового суглоба з помірно вираженим обмеженням рухливості в суглобі, вираженим больовим синдромом, хронічний рецидивуючий перебіг, фаза загасаючого загострення: а) обмеження заведення верхньої кінцівки за голову; б) обмеження заведення верхньої кінцівки за спину.



Рис. 32. Рентгенограма (а) та томограма (б) пацієнта К., 1962 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром: а) кісткові розростання в області акроміо-клявікулярного сполучення (1), звапнення субакроміального зв'язкового апарату (2), кісткоподібна перебудова або гіперостоз в області великого горбка плечової кістки (3); б) потовщення ротаторної манжетки, дегенеративні зміни дельтоподібного, надосного м'язів, атрофія субдельтоподібного жирового шару, крайові кісткові розростання в області гленоїдальної западини, борозни головки біцепса, кісткоподібна перебудова великого горбка плечової кістки

У клінічному статусі за наявності больового синдрому в області плеча відмічалася залежність між положенням голови та виразністю обмеження об'єму рухів у верхній кінцівці, відзначалася міграція відчуття болю й обмежувальних контрактур у ділянках шиї, плеча, лопатки, верхнього грудного відділу хребта та трапецієподібного м'яза. Склалися показання для проведення УЗДГ БЦА з динамічними ортопедичними пробами (рис. 33). Встановлена позиційна компресія ХА під час виконання УЗДГ була верифікована з використанням КТАГ з ротаційними пробами, в процесі хірургічного лікування та контрольної КТАГ (рис. 34).

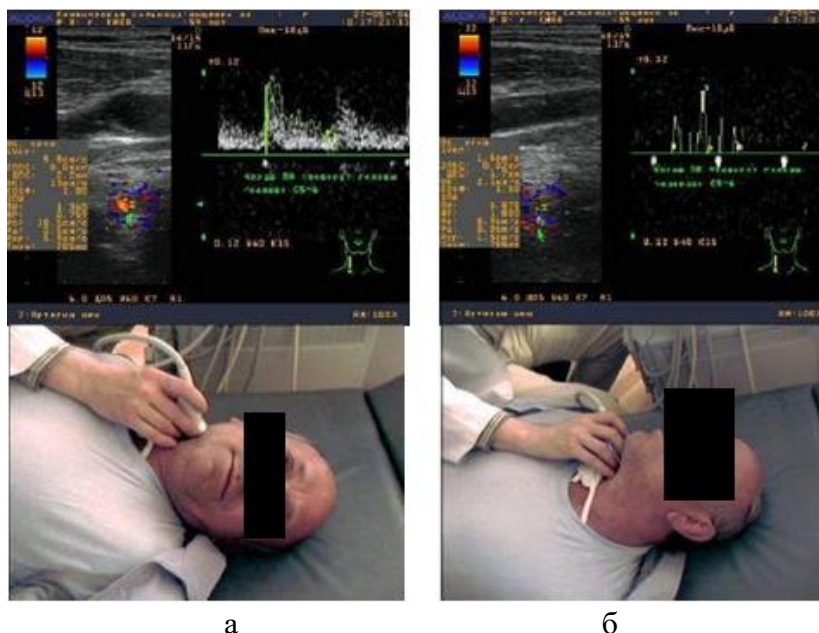


Рис. 33. Результати функціональної доплерографії в процесі лікування пацієнта К., 1962 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром. Функціональна доплерографія, метод скринінгової діагностики компресії ХА: а) права ХА в прямому положенні голови; б) права ХА після ротації голови праворуч

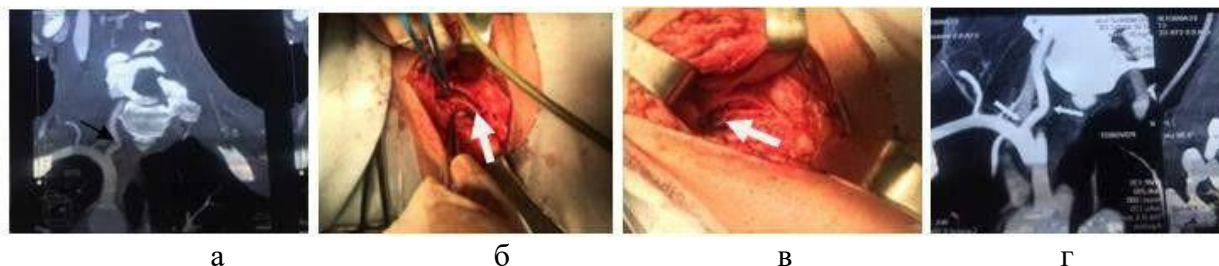


Рис. 34. Ангіограми (а, г) і операційне поле пацієнта (б, в) К., 1962 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром: а) зображення гострого кутового перегину ХА в ротаційному положенні голови; б) вигляд перегину протягом хірургічного лікування; в) ліквідація перегину після виконання ЕВД; г) КТАГ, відновлення плавності контуру в ротаційному положенні голови

Клінічне відновлення хворого після хірургічного лікування підтверджувало патогенетичний зв'язок між больовим синдромом з порушенням функцій плеча та позиційною компресією БЦА (рис. 35).

- За нашими даними збільшення амплітуди рухів у шийному відділі хребта і плечовому суглобі не призводить до порушень гемодинаміки у вертебро-базиллярному басейні.



а

- За нашими даними усунення позиційної компресії брахіоцефальних артерій створює умови для відновлення рухів у шийному відділі хребта і верхніх кінцівках.



б

Рис. 35. Контрольне клінічне обстеження після здійсненого хірургічного лікування пацієнта К., 1962 р. н., діагноз: СКХА (М47.0): задній шийний симпатичний синдром: а) активне заведення правої верхньої кінцівки за голову не обмежене; б) активне підняття правої верхньої кінцівки не обмежене

Кореляційний зв'язок між виразністю структурних патологічних змін у плечовому суглобі залежно від характеру хронічного процесу та виразністю дегенеративних змін у ШВХ (Modic I-III) складав 0,58-0,72 ($p < 0,01$). Варто додати, що коефіцієнт рангової кореляції для пацієнтів з наявністю патологічних структурних змін у плечовому суглобі та ДУХКХА між клінічними показниками за шкалами Hoffenberth і SSI був негативним і дорівнював -0,64 у I групі ($p < 0,01$), -0,57 – II ($p < 0,01$). Це вказувало на те, що більший динамічний обмеженості функцій плечового суглоба відповідала менша виразність ВБН за наявності верифікованих (Rg, УЗД, МРТ) структурних патологічних змін плечового суглоба [22].

У пацієнтів з ізольованим шийно-плечовим синдромом спостерігалися наступні НМГ типи ураження:

- 1-й тип – мононейропатичний (I гр. – 14 осіб, II гр. – 11);
- 2-й тип – радикулопатичний (I гр. – 12 хворих, II гр. – 9);
- 3-й тип – зменшення середньої амплітуди інтерференційної ЕМГ при нормальних показниках М-відповіді, Н-рефлексу (I гр. – 17 пацієнтів, II гр. – 17) [20].

У хворих з 1-м типом ураження відмічали зниження амплітуди, поліфагію М-відповіді, зменшення амплітуди та підвищення латенції сенсорної відповіді, зниження швидкості

проведення імпульсу по еферентним і аферентним волокнам, ознаки неврального типу враження індикаторних м'язів (1-2) (supraspinatus, infraspinatus, levator scapulae, serratus anterior, trapezius) при голчатій ЕМГ.

У пацієнтів з 2-м типом ураження амплітуда М-відповіді була нормальною або зниженою, швидкість проведення імпульсу по еферентним волокнам – у межах норми, ознаки денервації у 2 і більше м'язів (при голчатій ЕМГ), що іннервуються одним корінцем, F-хвиля мала підвищену латенцію та зменшену швидкість, H-рефлекс – збільшену латенцію та знижену амплітуду.

У 14 осіб I групи та 7 – II були встановлені ЕНМГ ознаки плексопатичного типу враження у вигляді: зниження амплітуди М-відповіді $> 30\%$ порівняно з контрлатеральною кінцівкою, зменшення амплітуди сенсорної відповіді $\geq 50\%$ порівняно з протилежною кінцівкою, ЕНМГ ознаки інтактності радикулярних структур, денерваційні зміни у відповідних м'язових групах.

В обстежених пацієнтів з ішемічною мієлопатією (I гр. – 23 особи, II гр. – 16) спостерігалися наступні зміни ЕНМГ:

- зменшення швидкості М-відповіді при нормальній резидуальній латентності та швидкості проведення імпульсу по еферентним волокнам;
- блокування проведення F-хвиль, повторні та гігантські хвилі;
- ознаки спонтанної м'язової активності у вигляді потенціалів фасцикуляцій, фібриляцій і позитивних гострих хвиль, зростання амплітуди та тривалості потенціалу рухових одиниць, його поліфазія при здійсненні голчатої ЕМГ.

У досліджених хворих з невралгічною аміотрофією та комплексним регіонарним больовим синдромом відмічалися ЕНМГ ознаки ураження нейронального типу, схожі на ЕНМГ зміни в пацієнтів із шийною мієлопатією, а також ознаки ураження неврального типу, що були подібними до ЕНМГ змін при плексопатіях.

Зміни, що відбувалися за даними ЕНМГ за амплітудою М-відповіді в пацієнтів з плексопатіями й ішемічною мієлопатією (максимальне зниження М-відповіді), мали високу кореляцію з клінікою ПФВК за шкалою SSI (1994) з коефіцієнтом рангової кореляції – $(0,74 \pm 0,159)$ ($p < 0,01$).

Висновки

При встановленні змін об'ємного кровотоку по ХА кратністю більше, ніж у 2,5 раза, на межі сегментів V_1 - V_2 хоча б в одній з ХА при поворотах голови для одержання оптимально достовірного результату виникала необхідність у виконанні інструментального моделювання клінічної ситуації. Моделювання ПЗ мало відповідати мінімальним показникам об'ємного кровотоку по ХА на межі сегментів V_1 - V_2 .

При проведенні УЗДГ ХА зі стандартними позиційними пробами клінічно значущими виявилися наступні ситуації, відповідно до змін об'ємного кровотоку на межі сегментів V_1 - V_2 ХА:

- об'ємний кровотік (V_{vol}) у домінантній ХА за даними УЗДГ мав нижчі показники, ніж у недомінантній;
- V_{vol} у будь-якій ХА мав тенденцію до зменшення при поворотах в обидва боки порівняно з V_{vol} у прямому положенні голови;
- сумарний V_{vol} ХА (Dext) та ХА (Sin) при зміні положення голови мав кратність гемодинамічного перепаду $(2,8 \pm 0,84)$ ($p < 0,05$);
- максимальний V_{vol} у недомінантній ХА був меншим за ΔV_{vol} у домінантній ХА, а співвідношення між цими показниками складало $(2,4 \pm 0,72)$ ($p < 0,01$);
- V_{vol} у домінантній ХА був нижчим за $(12,8 \pm 0,81)$ мл/хв ($p < 0,01$).

Було виявлено, що зміни величини об'ємного кровотоку в сегменті V_1 мали високу кореляцію з клінічним перебігом ДУХКХА, коефіцієнт рангової кореляції складав 0,84 ($mp = 0,008$; $p < 0,01$). У сегменті V_2 сила кореляційного зв'язку була середньою, а

коефіцієнт становив 0,42 ($m_r = 0,025$; $p < 0,01$). Було встановлено, що зміни об'ємного кровотоку на межі сегментів V_1 - V_2 ХА в крайніх ортопедичних положеннях голови в домінантній ХА мали більший кореляційний зв'язок з клінічним перебігом ДУХКХА, ніж у контрлатеральній ХА: $r\text{-Spearman} = 0,88$ ($m_r = 0,007$; $p < 0,01$) для домінантної ХА; $r\text{-Spearman} = 0,74$ ($m_r = 0,016$; $p < 0,01$) для контрлатеральної ХА.

Аналіз особливостей змін об'ємного кровотоку на різних стадіях дегенеративно-дистрофічного процесу у ШВХ за класифікацією М.Т. Modic (1999) вказав на відсутність статистично значущих відмінностей ($t < 2$) ΔV_{vol} і $P\Delta V_{vol}$ при відповідних структурних особливостях за даними МРТ на стадіях Modic I, Modic II, Modic III.

Під час дослідження було виявлено, що селективна ангіографія як «золотий стандарт» діагностики патології магістральних судин має низький рівень чутливості (10,5 %) при обстеженні пацієнтів з ДУХКХА. Розроблена аналітична схема інтерпретації ангіограм на тлі проведення ортопедичних тестів дала можливість збільшити чутливість до 67,1 %. Найбільша чутливість і діагностична цінність були одержані при комплексному застосуванні УЗДГ та КТАГ з ортопедичними пробами, причому УЗДГ з відтворенням клінічної ситуації позиційної компресії дозволяла встановити динамічну компресію при хибно негативних варіантах КТАГ. Структурні позиційні зміни ХА, що спостерігалися при виконанні КТАГ з позиційними пробами, надавали важливу інформацію для розуміння патогенезу кожного особистого варіанта ДУХКХА.

При аналізі результатів, одержаних при здійсненні КТАГ з ротаційними ортопедичними пробами, були встановлені 7 основних варіантів динамічної компресії ХА при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях ШВХ. Чутливість методу складала 93,4 % ($p < 0,01$).

Комбінована діагностика, що включала УЗДГ з ортопедичними пробами та відтворенням клінічної ситуації, КТАГ з ротаційними пробами, давала можливість досягти чутливості 99,2 % ($p < 0,01$).

Література:

1. Бабаєв, Е. Х., Слынько, Е. И., Хонда, А. Н., & Золотоверх, А. М. (2008). Клиника, диагностика и хирургическое лечение радикулопатии при дегенеративных компрессионных поражениях шейного отдела позвоночника. В *Матеріали VI з'їзду нейрохірургів України* (с. 33).
2. Герцен, Г. І., Дибкалюк, С. В., Процик, А. І., & Мовчан, О. С. (2008). Впровадження високотехнологічних методів діагностики в навчальний процес післядипломної підготовки лікарів-ортопедів-травматологів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*, 17(1), 55–58.
3. Герцен, Г. І., Дибкалюк, С. В., Остапчук, М. П., Несукай, В. Г., Мастюк, О. М., & Зоргач, В. Ю. (2006). Діагностика і хірургічна тактика при остеохондрозі шийного відділу хребта, що супроводжується синдромом хребцевої артерії та плече-лопатковим періартрозом. *Травма*, 7(5), 534–537.
4. Герцен, Г. І., Дибкалюк, С. В., Остапчук, М. П., Несукай, В. Г., Мостюк, О. М., & Зоргач, В. Ю. (2006). Діагностика і хірургічне лікування остеохондрозу шийного відділу хребта з синдромом хребцевої артерії та клінікою плече-лопаткового періартроза. *Вісник морської медицини*, (3), 48–53.
5. Герцен, Г. І., Дибкалюк, С. В., Зоргач, В. Ю., Пілецький, А. М., Остапчук, Р. М., & Остапчук, М. П. (2007). Нові підходи в діагностиці і лікуванні гемодинамічних ускладнень травми шийного відділу хребта в літньому віці. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, (2), 71–73.
6. Герцен, Г. І., Дибкалюк, С. В., Зоргач, В. Ю., Пілецький, А. М., Остапчук, Р. М., & Остапчук, М. П. (2007). Ультразвукова діагностика та хірургічне лікування адгезивного капсуліту плечового суглоба у хворих із синдромом хребцевої артерії. *Науковий вісник Ужгородського університету*, 32, 54–57.
7. Дибкалюк, С. В., Процик, А. І., & Мовчан, О. С. (2009). Використання сучасних методів діагностики в навчальному процесі післядипломної підготовки лікарів ортопедів-травматологів. *Вісник морської медицини*, (2), 263–266.

8. Дибкалюк, С. В., Черняк, В. А., Зоргач, В. Ю., Удовиченко, В. В., & Сулік, В. В. (2015). Дослідження синдрому компресії хребтової артерії за допомогою магнітно-резонансної томографії в перфузійно-зваженому режимі. *Хірургія України*, (3), 25–29.
9. Дибкалюк, С. В., Черняк, В. А., & Герцен, Г. І. (2012). Клінічний перебіг та особливості діагностики синдрому компресії хребтової артерії. *Науковий вісник Ужгородського університету*, 2(44), 49–51.
10. Дибкалюк, С. В., Зоргач, В. Ю., & Черняк, В. А. (2006). Сучасні можливості діагностики вертебробазиллярної недостатності у хворих з ішемією нижніх кінцівок методом триплексної доплерографії. *Серце і судини*, (4 Suppl), 154–157.
11. Літвінова, Н. Ю., Мішалова, А. В., & Заводовський, Є. В. (Підгот.). (2012). Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування захворювань периферичних артерій. Частина II. *Серце і судини*, (1), 34–53.
12. Макарова, Е. А., Шунько, Е. Е., Мартынюк, В. Ю., Дынник, О. Б., Клименко, Т. М., Закревский, А. Н., & Шевелев, А. Н. (2011). *Стандартизация в клинической нейросонографии: учебно-методическое пособие*. УДК.
13. Хонда, А. М., & Слинько, Е. І. (2008). Диференційна діагностика та лікування судинних мієлопатій. В *Матеріали VI з'їзду нейрохірургів України* (с. 41). 193
14. Черняк, В. А., Дибкалюк, С. В., & Герцен, Г. І. (2011). Вертебро-базиллярна недостатність при синдромі малого грудного м'яза. В *Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії: тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю* (с. 36).
15. Черняк, В. А. (2006). Місце вітчизняних лікарських засобів у профілактиці післяопераційних ускладнень в сучасній серцево-судинній хірургічній клініці. *Клінічна хірургія*, (11-12), 72–73.
16. Черняк, В. А., Дибкалюк, С. В., & Герцен, Г. І. (2018). Новітні підходи в діагностиці динамічної екстравазальної компресії хребтової артерії на сегментах V1, V2 у хворих із хронічним порушенням кровообігу у вертебробазиллярному басейні на фоні порушення функцій шийного відділу хребта. В *Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження акаеміка О.О. Шалімова* (с. 397–399).
17. Borhani Haghighi, A., Edgell, R. C., Cruz-Flores, S., & Zaidat, O. O. (2011). Vertebral artery origin stenosis and its treatment. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 20(4), 369–376. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.007
18. Druzhinin, D. S., & Pizova, N. V. (2008). Vertebral artery hypoplasia at persons with blood circulation insufficiency in vertebra-basilar arteries system. In *Abstract of the European Federation of Neurological Societies* (p. 74).
19. Gur, A. Y., Lampl, Y., Gross, B., Royter, V., Shopin, L., & Bornstein, N. M. (2007). A new scale for assessing patients with vertebrobasilar stroke-the Israeli Vertebrobasilar Stroke Scale (IVBSS): inter-rater reliability and concurrent validity. *Clinical neurology and neurosurgery*, 109(4), 317–322. doi: 10.1016/j.clineuro.2006.12.008
20. Sharma, V. K., Chuah, B., Teoh, H. L., Chan, B. P., Sinha, A. K., & Robless, P. A. (2010). Chronic brainstem ischemia in subclavian steal syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(10), 1339–1341. doi: 10.1016/j.jocn.2010.03.019
21. Simonnet, H., Deiva, K., Bellesme, C., Cabasson, S., Husson, B., Toulgoat, F., Theaudin, M., Ducreux, D., Tardieu, M., & Saliou, G. (2015). Extracranial vertebral artery dissection in children: natural history and management. *Neuroradiology*, 57(7), 729–738. doi: 10.1007/s00234-015-1520-x
22. Stayman, A. N., Nogueira, R. G., & Gupta, R. (2011). A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke*, 42(8), 2212–2216. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611459
23. Tomasello, F., Alafaci, C., Salpietro, F. M., & Longo, M. (2005). Bulbar compression by an ectatic vertebral artery: a novel neurovascular construct relieved by microsurgical decompression. *Neurosurgery*, 56(1 Suppl), 117–124. doi: 10.1227/01.neu.0000146684.23593.b4
24. Yamaoka, Y., Ichikawa, Y., & Morita, A. (2015). Evaluation of rotational vertebral artery occlusion using ultrasound facilitates the detection of arterial dissection in the atlas loop. *Journal of Neuroimaging*, 25(4), 647–651. doi: 10.1111/jon.12174
25. Yang, C. W., Carr, J. C., Futterer, S. F., Morasch, M. D., Yang, B. P., Shors, S. M., & Finn, J. P. (2005). Contrast-enhanced MR angiography of the carotid and vertebrobasilar circulations. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 26(8), 2095–2101.

8. VECTORS OF SOCIAL REHABILITATION OF STUDENTS IN THE CONDITIONS OF MODERN REALITIES AND SOCIALIZATION CHALLENGES

Dmytro Kostenko

*Educational and Scientific Institute of Philology of Taras Shevchenko National University of Kyiv
Kyiv, Ukraine*

Introduction

Modern society is characterized by numerous globalization processes that take place in all spheres of social life: economic, political, cultural, spiritual. In connection with modern socialization challenges and changes taking place in Ukraine, in particular, in the education system, the need for transformations in the modern educational environment is becoming urgent.

Achieving success in transformational and modernization processes in the education system of Ukraine can be seen in the orientation towards the best national and European educational standards, the quality of professional training of education students, the internationalization of curricula and educational programs, the actualization of the formation of intercultural competence of education students, which undeniably affects the quality of training of successful and competitive modern specialists. Significant responsibility currently rests on institutions of higher education and the quality of professional training of students.

In the conditions of modern realities and socialization challenges, the safety of a person, the satisfaction of his basic needs, and the conditions for personal and professional self-realization acquire undeniable significance. Unfortunately, in today's conditions, no one is immune from the devastating consequences of war. Most people are currently in a zone of upheaval. Almost every day gives rise to new embarrassing challenges to our habits, feelings, ideas, and expectations, to our usual behaviour. Quite often, a significant part of representatives of various social groups of the population are confused by doubts about what tomorrow will be like. It is obvious that the need for support, help, and rehabilitation, both medical, physical, and social, is felt in the conditions of every day. Given the above, it is expedient and appropriate to actualize the vectors of social rehabilitation of the population of Ukraine, in particular students, in the conditions of modern realities and socialization challenges.

Results

Among several key competencies that are formed at various stages of professional training of higher education students, one of the most significant is intercultural competence, because the level of its formation determines the nature of interpersonal relations and highlights the issue of safe personality development in a multi-ethnic environment, the degree of involvement of higher education students in the dialogue of cultures, acts as a guarantor of prevention of inter-ethnic and inter-confessional conflicts. Analysis of data from the State Statistics Service of Ukraine indicates a rapid increase in the number of foreign higher education recipients. From 2019-2020, 63,820 foreign students are studying in higher education institutions of Ukraine. Among them are 14,860 students from India, 6,046 students from Morocco, 4,858 students from Azerbaijan, and 4,541 students from Turkmenistan [1], etc.

The ethno-national specificity of the Ukrainian state and higher education, in particular, dictates the need for monitoring, forecasting, and the search for optimal forms and means of resolving contradictions, which are undoubtedly effective factors in the consolidation of the nation.

The above indicates the need for the formation of intercultural competence among students of higher education through the creation of a safe educational environment and, the actualization of social rehabilitation of students of higher education in the conditions of modern realities.

Basic concepts of the researched problem

In the material proposed for the monograph, the focus of the study is to highlight the basic constructs of the modern realities of an individual's life: safety, social rehabilitation, and intercultural competence.

First of all, it should be noted that one of the important criteria of the socialization of an individual is the degree of his adaptation to the conditions of the environment in which he exists, is brought up, gets an education, and works. The degree of her looseness, initiative, and confidence depends on this.

We share the opinion of the well-known domestic scientist V. Sukhomlynskyi that it is important to "create an environment necessary for the normal development of life phenomena, manage this environment." Considering the individual as a complex natural system, he emphasizes the importance of applying systemic educational influences on the individual to make it integral, conscious, and harmonious [2].

Researcher B. Skinner insisted that scientific methods can be used to understand all human behaviour since it is objectively determined by the surrounding environment. In his opinion, the efforts of scientists should be aimed at identifying environmental factors that determine and control human behaviour [3].

Carrying out a scientific discourse on the environment, the educational environment in today's conditions, when there is a full-scale war between Russia and Ukraine, it is time to study the theoretical and practical aspects of the creation and development of a safe educational environment, the features of social rehabilitation in modern realities and the role and significance of the intercultural competence of the individual, because today the world is open enough for it.

According to paragraph 1 of part one of the Law of Ukraine «On Comprehensive General Secondary Education», a safe educational environment is a set of conditions in an educational institution that make it impossible to cause physical, property, and/or moral harm to the participants of the educational process, in particular as a result of non-compliance with sanitary, fire prevention and/or building codes and regulations, legislation on cyber security, personal data protection, food safety and/or provision of poor quality food services, through physical and/or psychological violence, exploitation, discrimination on any grounds, the humiliation of honor, dignity, business reputation (bullying, spreading false information, etc.), propaganda and/or agitation, including using cyberspace, and also make it impossible to use alcoholic beverages, tobacco products, narcotics, psychotropic substances on the territory of the educational institution [4].

According to the definition of the authors of the Safe Educational Environment Code, T. Tyuman and N. Boychuk, there is no single definition of the concept of safety of the educational environment, and a safe educational environment is a state of an educational environment in which: there are safe learning and working conditions, comfortable interpersonal interaction that contributes to the emotional well-being of students, teachers and parents, there are no manifestations of violence and there are sufficient resources for their prevention, and the rights and norms of physical, psychological, informational, and social security of each participant in the educational process are observed [5].

The Code of a Safe Educational Environment defines the following principles of a safe educational environment: the principle of the dominance of human life as the main value, which defines the model of minimum (necessary) safety, maximally eliminates risks that threaten the lives of both children and adults; the principle of regional specificity provides, during the organization of the security system of the educational environment of the school, the accounting of dangers and possible emergency situations of a specific region (city, region, district); the principle of comprehensiveness of hazard (risk) assessment, which specifies the methodology of assessment of various pedagogical (educational) risks (external and internal) based on complex, system-

synergistic approaches; the mini-max principle, which determines the achievement of the maximum safety effect with a minimum resource provision; the principle of maximum efficiency in managing the system of measures and created pedagogical conditions aimed at ensuring the maximum safety of the educational environment and the school as a social institution as a whole [5].

It is worth taking into account the ecological aspect of the safety of the educational environment S. Sovhiri, where an ecologically safe educational environment is understood as a system of psychological and pedagogical conditions, influences, and opportunities that ensure the protection of the individual from the negative impact of environmental factors and determine optimal interaction with the natural world [6].

We agree with the opinion of N. Kyrylenko that there is also an informational part of the security of the educational environment, which through the use of information and communication technologies in education exerts a massive, global influence on the individual [7].

According to the results of empirical research conducted by O. Bondarchuk, in the conditions of COVID-19, there is a significant deterioration of the psychological safety of the educational environment of higher education institutions and, as a result, the subjective well-being of the participants of the educational process conducted under quarantine conditions has deteriorated; participants in the educational process of different genders and statuses differ in their levels of psychological safety of the educational environment; the number of respondents with a positive attitude to distance learning and willingness to work exclusively online decreased; optimal and at the same time psychologically safe for most participants is mixed, face-to-face and distance learning [8]. We agree with the researcher that the development and approval of the program of psychological support of the participants of the educational process in the conditions of modern realities using mixed, face-to-face and distance learning forms are promising for further work, which is a necessary means of creating and developing a safe educational environment.

According to Timo Savolainen, when researching the security of educational institutions, one should refer to legislative documents. However, the question of what constitutes a safe educational environment remains under researched. This means that the basic concept of “educational environment” must first be defined before it is possible to define what “safe educational environment” means [9].

Scientists S. Turner and N. Harder claim that in a safe environment, people feel safe to continue their learning and reflection, make mistakes, and ask for help and support when needed. If the learning environment is safe, its participants will be able to publicly seek clarification or help and answer questions, without judgment or humiliation [10].

Of note, security makes higher education students more likely to participate in classroom activities and debates, which supports learning and helps develop a sense of community and belonging in the student environment. An unsafe environment can cause anxiety and lead to alienation from the student environment. It is necessary to form safety and devote time to the creation and maintenance of a healthy physical and social condition of students of higher education in the classroom. Before higher education students adapt to a safe educational environment, they must observe how a safe educational environment is created and maintained. In general, the concept of “environment” should be considered through the prism of various scientific approaches, namely: as a certain relationship between us and the environment; on the one hand – these are physical facts, on the other – the system of human experience (B. Hillier) [11]; this is an open system connected with the supersystem (Wilden); the environment as a field of human activity, process, resource, field of semantics, and means of social stratification (D. Watson) [12; 13].

M. Heidmets understands the environment as that part of the surrounding world with which the subject interacts directly or indirectly in an open or latent form [14]. The scientist separates the concepts of «world» and «environment», noting that the environment is separated from the surrounding world based on interaction. According to him, there is one world with many different environments that differ in their objective characteristics and ways of relating to subjects or systems.

The works of many scientists, including M. Bratko [15], V. Zhelanova [16], V. Kyrychenko [17], O. Sokolyuk [18], O. Yaroshynska [19], and others, became the basis of research on the theory of the environmental approach.

V. Zhelanova interprets the environmental approach in higher pedagogical education as «a strategy based on managing the process of professional and personal formation of the future teacher through the creation of a certain environment» [16].

From the point of view of V. Strelnikova, the environmental approach should be considered as a theory and technology of direct management (through the environment) of the processes of upbringing and development of the student's personality; as a system of actions of the management subject, aimed at transforming the environment into a means of designing and diagnosing the result of education and training [20].

From the point of view of O. Yakymovych, the environmental approach, identifying the conditions for including the student as a subject in the educational process, using the entire arsenal of pedagogical tools, allows to development of a technology that will take into account the impact on all analyzers, will contribute to the integrity and harmony of the impact on the individual [21].

Because a component of the educational process of any institution of higher education is its educational environment, we consider it appropriate to reveal the essential characteristics and content of the concepts: "educational environment", "educational environment of a higher education institution", «informational and educational environment of a higher education institution».

Researchers B. Bodnenko understand the educational environment as the natural and artificially created socio-cultural environment of a person, which includes the content and various types of educational tools capable of ensuring the productive activity of a student, listener, managing the process of personality development by creating favorable conditions for this [22].

Scientists I. Bakhov and N. Chernukha interpret the educational environment as a part of the life, and social environment of a person, which is manifested in the totality of all educational factors that directly or indirectly affect the personality in the processes of learning, upbringing, and development; is a certain educational space in which personality development is carried out [23].

In her writings, G. Shchekatunova interprets the concept of "educational environment" as a pedagogical environment organized in a certain way, which stimulates the development and self-development of each individual involved in it; it is a system of conditions for the personal and creative development of all subjects of the educational process; it is an environment of personality development and upbringing [24].

According to the scientific views of L. Vashchenko, the main mission of the educational environment is to generate innovative flows and increase the innovative potential of each educational institution and the system in general, preserving local and administrative innovations. Thus, L. Vashchenko notes that, as a system formation, the educational environment has its own organizational and functional structure, the main components of which are defined as follows: strategy for the development of education, tactics for the formation of innovative processes, the content of the innovative environment, organizational support, forecasting the development of education [25].

Tangent to the educational environment is the concept of «educational process», which in the Law of Ukraine "On Higher Education" (2019) is characterized as an intellectual, creative activity in the field of higher education and science, which is carried out in a higher education institution (educational institution) through the system of scientific-methodical and pedagogical measures and is aimed at the transfer, assimilation, multiplication, and use of knowledge, skills and other competencies in students, as well as at the formation of a harmoniously developed personality [26].

In addition to the above, it is worth taking into account that the organization of the educational process in a higher education institution is carried out by the Constitution of Ukraine [27], the Law of Ukraine «On Education»(2017) [28], the Law of Ukraine «On Higher Education» (2019) [26] and other normative legal acts, international treaties of Ukraine, state education standards concluded by the procedure established by law, and other acts of Ukrainian legislation on education. The result of the educational process is the formation of a set of knowledge, abilities,

skills, and other competencies acquired by a person in the process of studying under a certain educational-professional, educational-scientific program, which can be identified, quantified, and measured. The quality of educational activity is determined by the level of organization of the educational process in the institution of higher education, which meets the standards of higher education, ensures the acquisition of high-quality higher education by individuals, and contributes to the creation of new knowledge. Each institution of higher education, by the legislation, develops and approves by decision of the academic council “Regulations on the organization of the educational process”.

According to V. Ternopilska, the specificity of the educational process in a higher education institution is that it includes the formation of students’ professional orientation and the foundations of professional ethics. When organizing the educational process, it is important to remember the conditions for its effectiveness, namely: the formation of moral traits of a person takes place based on human activity and interpersonal interaction; correlation of external influences with individual personality traits; knowledge of sources and drivers

forces of her professional and life self-determination [29; 30]. Also, V. Ternopilska notes that the educational process of a higher education institution during the education of students in the basics of morality and professional ethics should be based on the principles:

- humanism and tolerance, respect for students, their values, beliefs, political sympathies, and religious preferences;
- taking into account individual inclinations and abilities, the level of their intellectual and general cultural development, the specifics of the course of study, and the future specialty;
- partnership as one of the forms of building interpersonal relations between teachers and students, cooperation in solving any issues, wide use of opportunities of student self-government bodies, support, and stimulation of student initiatives;
- the unity of education, upbringing, and scientific research work, which involves conscientious performance by each student of his functional duties and public assignments, participation in scientific research work and social life of the group, course, faculty, institute, university, etc.;
- integrity and systematic educational influence on students of the dean’s office, departments, other structural subdivisions of the institute, teachers, and student self-government bodies;
- the priority of universal values and their organic combination with national values [31].

In this way, the education of a student as a highly moral individual is aimed at the development of a high level of moral virtues, such as honesty, duty, responsibility, benevolence, etc.; moral culture, including an understanding of highly moral national and universal values; humanistic views, beliefs, and worldview.

According to the scientific views of M. Bratko, the educational environment of a higher education institution is a complex of conditions (opportunities) and resources (material, financial, personal, technological, organizational, reputational) for the education of an individual, which has formed purposefully in an institution that performs educational functions in terms of providing professional education, which corresponds to a certain level of higher education, provides opportunities for general cultural and personal development of the subjects of the educational process. This approach allows considering any of the conditions or any resource of the educational environment as a “factor of influence” on the subject of the educational process in the institution of higher education. Therefore, by purposefully changing them, we can exert an indirect influence on all components of the educational process, including its result – a specialist graduate. The resources and opportunities of the educational environment of a higher education institution determine the direction of its strategy, distinguish it from other educational institutions, and are the main factors of the educational process in a specific higher education institution [15].

It should be noted that the definition of the scientist S. Sovhira, considers it as a set of specially created conditions, immersed in a special socio-cultural atmosphere and aimed at the personal and professional development of the future specialist, the inner part of which intersects directly with the learning process, and the outer part is the integration of educational activities of

the institution of higher education and social processes, that take place in society, partnership relations of the university with various enterprises and organizations that complement its educational and educational activities aimed at improving personal and professional qualities [32].

In the structure of the educational environment of a higher education institution, scientist M. Bratko singles out the following structural components: personal (subjects of the educational process, connections and relationships between them); axiological-semantic (mission, vision, strategy, values, traditions, ceremonies, rituals, symbols, corporate culture); information and content (main and auxiliary educational programs; extracurricular, social projects; normative documents regulating educational activities and interaction of subjects of the educational process); organizational and operational (forms, methods, methods, technologies, styles of interaction of subjects of the educational process, methods of communication, management structures and mechanisms); spatial and subject (material and technical infrastructure, classroom fund, computer park, library resources, living conditions, design and equipment of premises) [15].

The scientific position of N. Lobach is relevant. Lobach examines the structure of the educational environment of the university through the prism of the components of the content of information competence of students of higher education, namely: motivational and goal-oriented (developing interest in the future profession; initiative of students of higher education in searching for professionally significant information; striving for education and self-education through providing the necessary information resources and ensuring open and full access to information sources); information technology (developed time management skills; knowledge of information and information technologies; improvement of information culture); programmatic and methodical (knowledge of the structure of various sources of information; the ability to independently carry out web security and obtain reliable, personally meaningful information from any information sources in the shortest possible time; knowledge of the latest information processing technologies; the ability to carry out analytical and synthetic processing of information; the ability to represent results own activity.); communication (awareness of the importance of interpersonal professional communication; provision of prompt remote access to information; self-monitoring and self-analysis) [33].

As a basis for distinguishing the structural components of the educational environment of a higher education institution, we take the definition of I. Gaba, which distinguishes informational, social, and technological components. The informational component is represented by professional and educational resources (educational programs, curricula, methodological developments, visual and textual information, informational and advertising objects, banners, Internet sites, distance learning platforms, E-environment of higher education institutions, etc.). The social component is represented by the interpersonal interaction of all subjects of the educational process in the teacher-student, student-teacher system, as well as other subjects of the educational process based on the principle of dialogue, and partnership, as well as taking into account the traditions of the institution of higher education. The technological component includes educational, quasi-professional, and educational-professional activities of students and teaching staff (goals, content, forms, methods, means, organization of learning, teaching style and the nature of control, methods, technologies, etc.), provides various ways, methods acquisition and application of acquired knowledge, professional skills and experience in building interpersonal relationships in the educational environment of a higher education institution, which in turn serves as the basis for modelling the subject and social contexts of higher education students [34]. Summarizing the positions of several scientists, we note that the educational environment of a higher education institution has a humanistic component, as a factor in the socialization of the student of higher education and the development of his creative personality, where the requirements of the principal of humanization must be implemented in all areas of the educational environment of the higher education institution; psychological, as a condition for maintaining and strengthening the mental health of higher education students.

An important role is played by the administration, the psychological service of the institution of higher education, the activity of the entire teaching staff, and each teacher in particular.

M. Topuzov defines the information and educational environment of a higher education institution as a virtual environment of education and training (an open system that provides a complex of interconnected and constantly updated learning tools, synergy, and the possibility of interactive interaction with all participants of the educational process). At the same time, the economic mechanism of creating an informational and educational environment in the conditions of higher educational institutions projects a system that accumulates organizational, intellectual, programmatic, and technical resources, cultural potential of the educational institution, content and activity components, educational activities of subjects of higher educational institutions [35].

Intercultural competence of students of higher education as a construct of a safe educational environment

Therefore, the analysis of the component structure of the educational environment of the institution of higher education makes it possible to consider the peculiarities of the formation of intercultural competence among students of higher education in the conditions of modern realities. It is intercultural competence in the process of formation and development of the educational environment of an educational institution in general, and in particular, a safe educational environment of an educational institution in the conditions of modern socialization challenges and social transformations, which we see as one of the vectors of personal safety in the context of modern realities, organization, and effectiveness of social rehabilitation. In the context of the investigated problem, it is appropriate, in our opinion, to distinguish in the educational process at Taras Shevchenko Kyiv National University and Khmelnytskyi National University academic disciplines under the educational program of professional training of higher education students in the field of «Information Technologies», which provides for the study of future specialists in the field of «Information technologies» of the cycle of general and branch-specific “Information Technologies” disciplines, such as: “Purchasing, contracts and logistics in projects», «Databases», «Cross-platform programming», «Introduction to the specialty», “Introduction to university studies”, the course «Theory and practice of mass communications in the process of intercultural interaction”, “Philosophy”, “Scientific image of the world”, “Pedagogical mastery”, etc.; elective disciplines, such as: “Ukrainian and foreign culture”, “Professional and corporate ethics”, “Multicultural pedagogy”, “Religious studies”, “Cultural studies”, “Pedagogical deontology”, “Ethnopsychology”, “Ethnopedagogy”, “Ethics”, “Ethnosociology”, which, in our opinion, will significantly improve the process of assimilation of knowledge, abilities and skills by future specialists of the field of “Information Technologies” regarding intercultural competence and their further practical application in the educational environment of the university. It is worth noting that since the focus of our research is the constructs of safety, a safe educational environment, and social rehabilitation, the specified list should be strengthened with educational disciplines that are directly focused on aspects of safety and social rehabilitation in terms of content and structure (for example, “Fundamentals of a safe educational environment”, “Hardiness as a vector of a safe educational environment”, “Priorities of social rehabilitation of the individual”, “Digitalization in the security space”, “Basics of psychological first aid in modern realities”, “Post-traumatic recovery of the individual in war conditions”).

Based on the content of the specified disciplines and courses, it is advisable to include relevant materials on safe behaviour, and mechanisms of social rehabilitation, which are based on modern problems and events of everyday life, concerning the lives of different peoples of the world, their system of government, customs, traditions, cultural differences, beliefs, which allows students to assimilate information, express their attitude to the world, events, modern realities, avoid mistakes and conflicts in interpersonal communication in the conditions of modern socialization challenges.

It should be taken into account that in the process of forming intercultural competence, future specialists acquire not only the knowledge of differences between cultures necessary to overcome difficulties in the process of communicating with foreign colleagues but also the knowledge that can create a solid basis for self-development within the framework of “interaction of cultures”.

Such knowledge, of course, develops readiness for an open and fruitful dialogue among students of higher education, sensitivity to intercultural communication; the ability to reassess one's position, to continuous reflective understanding of "foreign" and native culture in the process of intercultural communication, as well as oneself as its representative. In order to form intercultural competence among students of higher education in the educational environment of the university, it is advisable to also use information and communication technologies (ICT), such as: E-environment, which is considered by us as a set of technical and software means of storing, transmitting and processing relevant information, which contains data on events related to the educational, scientific and social activities of the university, advertising banners, information boards, commercials about the university, which, in turn, ensures internal and external communication processes; high-tech distance learning platforms, such as: LMS Moodle, My Class, Google Classroom, Google Forms, Google Sites, Ed-Era, Equity Maps, Prometheus, services for building infographics, which ensure the formation of intercultural competence in students of higher education and its diagnosis in conditions of the informational educational environment of the university, created on the basis of learning management systems. The outlined tools allow you to implement the process of studying disciplines distributed in space and time and to include theoretical material, tasks for practical and laboratory work, tasks for independent work, self-monitoring, control, and preparation for the final assessment of the course to form intercultural competence. It should be noted that among ICTs that contribute to the effective formation of intercultural competence among students of higher education in the field of "Information Technologies" within the framework of the implementation of the information component of the educational environment of the university, the use of services of information and communication networks (messenger Telegram, Viber, WhatsApp, video hosting YouTube, TED) should be singled out Talks, social networks Instagram, Facebook, Twitter), Smart technologies, hosting of global cloud technologies (Google Drive, Dropbox, Mega, Box, OneDrive, iCloud, etc.), LMS-systems – on their basis, educational information environments are formed and implemented in the educational process of means of electronic, distributed and virtual learning.

The formation of intercultural competence in higher education students in the educational environment of the university is also carried out during academic mobility and participation in international exchange programs. Today, one of the most effective models for implementing academic mobility is the educational program of the European Union "Erasmus+", "Campus France", "Actions of Marie Skłodowska Curie" within the framework of the "Horizon 2020" program, "Fulbright Programs in Ukraine", "Tempus ELITE – Education for Leadership, Intelligence and Talent Encouraging", which are aimed at intensifying international cooperation and increasing mobility among students, teachers, scientists of European universities and institutions of higher education on all continents.

It should be noted that effective assimilation of "another" culture is possible under the condition of properly formed critical thinking, culture of intellectual work, and self-education skills, in our case by searching, analyzing, and processing information on the Internet, in particular, in a foreign language.

According to O. Zelikovska, the use of outlined ICT in the professional training of higher education students in the field of "Information Technologies" ensures consistency, variability of the pedagogical support of this process, provides for the interpretation of communicative behaviour of representatives of other ethnic groups and involves the professional sphere of communicative behaviour, forms a tolerant attitude to a multicultural environment, and also contributes to ensuring the sustained interest of higher education students in the specified process [36].

From the point of view of A. Gritchenko, the use of ICT in the educational process is also necessary because it contributes to the realization of the pedagogical goals of professional training of a specialist, the formation of his constructive, algorithmic, and creative thinking; development of communication skills based on future specialists' implementation of creative group projects, communication in various types of networks, video conferences, etc.; implementation of the social order of training students of higher education for independent cognitive activity; increasing the

efficiency and quality of the learning process due to the realization of their limitless possibilities; identifying and using incentives to activate the cognitive activity of higher education students; deepening of interdisciplinary connections, etc. [37].

The use of ICT in the educational process of professional training of students of higher education provides an opportunity to create conditions for their effective research activity and also allows them to technologize and activate it, to form informational competence, to diversify the forms and methods of experimental work, etc. [38].

S. Vitvytska attributes the advantages of using information technologies in the professional training of students of higher education: variability of their application, better perception of educational material, individualization of learning, more optimal use of learning time, creation of a comfortable learning environment, activation of learning activities, intensification of learning and increasing the level of motivation, formation of students' self-esteem and creation of conditions for independent work [39].

According to Yu. Rudenko, the benefit of using IT technologies in the educational environment of an educational institution consists in increasing the motivation of students; their interest in and enjoyment of such activities; the ability to use computer technology without restrictions; a high level of various tasks of applied application, which are understandable for students [40].

As noted by D. Kostenko and N. Chernukha, the integration of information and communication technologies into the educational process of a higher education institution should be accompanied by adequate training of scientific and pedagogical workers and students for interaction and cooperation in the latest information and educational environment of a higher education institution, which should have a sign of openness [41].

The realities of modern Ukrainian society, in particular, the challenges of wartime, and the specifics and features of the educational environment in higher education institutions significantly strengthen and actualize the modern policy of a safe educational environment.

A safe educational environment in university classrooms, laboratories, and other academic spaces combines the academic achievement of higher education students, the maintenance of educational standards, research excellence, and the development of positive relationships between teachers, staff, and students of higher education.

Components of an effective safe educational environment include:

- assessment of the characteristics of different types of higher education applicants;
- setting teaching and learning goals;
- creation of activities that will best promote learning;
- using assessment strategies that best measure and stimulate learning;
- creating a culture that fills the learning environment, etc.

Maintaining a safe educational environment requires that faculty, staff, and students of higher education treat each other with respect at all times. Faculty and staff must be aware that graduate students depend on them for evaluations and recommendations that can advance or hinder their professional careers. Faculty and staff must exercise this authority judiciously and maintain fair treatment of higher education applicants.

A safe educational environment is free from emotional threats or psychological harm and allows higher education students to address difficult issues and engage in honest discussion. The emotional dynamics are different for each student in higher education, but there are common ways in which we create a learning climate that allows all students in higher education to participate in the educational process and work on problems and tasks. It is important that students of higher education express their ideas without the threat of judgment or prejudice, and believe that their ideas are valued. If students of higher education experience conflict, tension, and misunderstanding, then an experienced and tolerant teacher will be able to remove all barriers to interpersonal communication in advance.

L. Holley and S. Steiner investigated the perception of higher education students of a safe educational environment and found the following characteristics [42]:

- A teacher in a safe educational environment must avoid judgments and biases, follow the prescribed basic rules, show comfort in disputes and conflicts, take mandatory participation in the work of the audience, show concern for everyone, and talk about himself when it is possible and appropriate.

- Higher education students in a safe educational environment should have good discussion skills and be able to listen, share their opinions honestly, be non-judgmental and positive, have a sense of community, and constructively consider each other's opinions.

- Teachers can create an effective, safe educational environment by checking their assumptions about the capabilities of higher education students, the use of popular language tools, and the presence of an appropriate universal design in a higher education institution [42].

It should be taken into account that a sense of security is vital for the personal development of every student of higher education. A healthy, favourable climate in the student environment is formed thanks to the established rules and norms of behaviour that they follow. A successful student community is characterized by positive relationships between faculty and students, a place where genuine respect is the norm, and where all students feel a sense of belonging.

In the conditions of modern socialization changes, by creating an intellectual community, teachers and students of higher education form a safe educational environment, taking into account the personal interests of everyone, and their social and emotional needs.

This climate is cultivated through thoughtful strategies, expectations, and rules. A safe and supportive educational culture must reflect shared values and take into account the community and cultural interests that higher education graduates bring with them to higher education institutions. It is necessary to take into account the social well-being and mental health of the participants of the educational process. This will gain special importance in the post-war period as well, given the significant trauma experienced by many higher education students.

Undoubtedly, recommendations for presenting the consequences of post-war traumatization are currently in demand:

- establishment and maintenance of frank relations with the winners of the higher world and their families;

- conducting university-wide events, taking into account interpersonal communication strategies;

- compliance with an agreed, common code of conduct;

- focus on mental health support for students of higher education who have experienced trauma and have problems with self-regulation;

- support for everyone and comprehensive help to achieve goals through universal support, such as post-audit work, which is open to all

- enabling the division of responsibilities, taking into account the realities of the social space in the institution of higher education;

- application of methods of supporting the emotional well-being of teachers and students of higher education through informal communication and electronic correspondence.

A positive relationship between teachers and students of higher education is the basis of a safe educational environment in a higher education institution. A positive educational climate is associated with favourable postsecondary outcomes across multiple dimensions, including attendance, grades, physical health, and postsecondary citizenship.

Researching the content and characteristics of the educational environment, scientists consider this issue in different ways. On the one hand, it is considered a subsystem of the socio-cultural environment, as a set of historically composed factors, circumstances, and situations, and as an integrative integrity of specially organized pedagogical conditions for personality development. On the other hand, the educational environment is a category that characterizes human development and determines its purpose and functional purpose. Regardless of the content characteristics of the educational environment, its priority feature is personal safety.

In most foreign studies, the educational environment is evaluated from the point of view of the social system, emotional climate, personal well-being, microculture features, and the quality of the educational process (K. McLaughlin, K. Reid, D. Hopkins).

J. Gibson's promising "theory of possibilities" is presented for the psychological and pedagogical analysis of the environment. According to Gibson, the category "opportunity", a special unique property of the environment and the subject, is to some extent an attribute of the educational environment and the behaviour of the subject. With this approach, a dialogue between development subjects is carried out. This development is two-way: the environment presents opportunities for the formation of personality.

J. Gibson emphasizes that the more a person uses the opportunities of the environment, the more successful his active self-development is. If we consider the educational environment from the point of view of the educational opportunities provided to it, then the criterion of the quality of the educational environment is the ability of this environment to provide all subjects of the educational process with a system of opportunities for effective self-development. We are talking about situations of interaction of the individual with his educational environment. In this case, to use the opportunities of the environment, the personality shows appropriate activity, that is, it becomes a real subject of its development, a subject of the educational environment, and does not remain an object of influence of the factors of the educational environment. Providing one or another opportunity that allows you to satisfy a certain need "provokes" the subject to show activity. The question of the extent to which an individual's interest in self-development corresponds to one or another type of educational environment becomes relevant.

Let's consider what is the specificity of the educational environment of various educational institutions:

- features of the educational institution;
- a system of organization and management of the child's life;
- groups of education students;
- social contacts of subjects of an educational institution (way of life, activity, behavior, relationships, cooperation, mutual assistance, authoritarianism, personal example, experience, etc.);
- the informational component of the educational environment (rules of internal procedure, statute, declaration of rights and obligations, internal laws, etc.);
- actual, not declared norms of attitude towards people, their opinions and assessments;
- rules of personal and public safety;
- material and social components of the educational environment (learning, leisure, and recreation conditions; health and mental state; psychological and emotional microclimate).

It should be noted that subjects organize, create an educational environment, and constantly influence it in the process of functioning. Accordingly, the educational environment, as an integrated, integral construct, affects each subject of the educational process with its elements.

Psychological and pedagogical studies consider the educational environment in various aspects and variants, but the most common concepts are developing educational environment, psychologically safe educational environment, informationally safe educational environment, ecologically safe educational environment, and health-preserving educational environment. Let's consider the characteristics of each of them. The theory of the developing environment was presented in the writings of Jean-Jacques Rousseau, who believed that "everything is wonderful when it comes from the hands of the Creator, everything deteriorates in the hands of man." According to the philosopher, the education system will be effective only when a special environment is created for each individual, which develops and establishes a balance between his real capabilities and natural needs. In such an environment, a person does not receive ready-made knowledge but learns to acquire it himself, in the process of observing living nature, based on his own experience.

Recently, the issue of psychological safety in the educational environment has become topical, which is proposed to be considered as the state of the information environment and living conditions of a specific person, group, or society as a whole, which does not contribute to the

violation of the integrity, adaptability (all forms of adaptation) of the functioning and development of social subjects (person, groups, society in general). This definition of psychological security has common features with the definition of security about social subjects as a state in which the sustainable existence and functioning of social subjects is ensured, the satisfaction and realization of necessary needs and interests, as well as the ability to prevent or eliminate various threats, the ability to progress and self-development. According to the concept of the country's national security, the psychological safety of teachers, students, and their parents can be considered as the protection of their lives, health, rights and freedoms, honour, and dignity; psychological safety of the educational environment – as a direct continuation of the psychological safety of the personality of teachers, students, and their parents, as well as the protection of public order and peace, spiritual values, rights and freedoms of educational institutions and their activities.

Psychological safety as a state of psychological safety involves maintaining a certain balance between the negative effects of the environment on a person and his resilience, the ability to overcome such effects with his resources, or with the help of environmental protective factors. The psychological safety of the individual and the environment are inseparable from each other and represent a model of sustainable development and successful functioning of a person in interaction with the environment.

The problem of psychological safety is closely related to the actual adverse effects on the individual (threats) and the corresponding predicted factors (risks). When considering the protection of the individual from adverse influences, we must consider it in connection with the conditions of its functioning. The psychological safety of an individual is manifested in his ability to maintain stability in an environment with certain parameters, including psycho-traumatic influences, as well as resistance to destructive internal and external influences, and is reflected in the experience of his protection/vulnerability in a specific life situation.

Therefore, psychological safety is:

- the state of security of the human psyche;
- preserving the integrity of the individual, the adaptability of the functioning of a person, social groups, and society;
- sustainable development and functioning of a person in interaction with the environment (the ability to defend against threats and the ability to create psychologically safe relationships);
- capabilities of the environment and the individual to prevent and eliminate threats;
- the state of the environment, which creates security or is free from manifestations of psychological violence in interaction, which contributes to the satisfaction of needs in personal communication,

It is worthwhile because researchers present the information-safe educational environment (information-educational environment) from different positions: as a new pedagogical system; as an educational and methodological and organizational complex; and as a pedagogical phenomenon related to new knowledge, facts, information, and culture.

A unified information and educational environment can be understood as a software and telecommunications environment based on the use of computer technology, which provides informational support to students, teachers, parents, the administration of educational institutions, and the public through unified technological means. According to this definition, such an environment is aimed at informational support of the educational process and management of the educational institution, at informing all participants of the educational process about its course and results, as well as about extracurricular activities.

Such an environment includes organizational and methodical means, a set of technical and software means of storing, processing, and transmitting information, which provides operational access to pedagogical information and carries out educational scientific communications, relevant to the implementation of the goals and tasks of pedagogical education and the development of pedagogical science in modern conditions.

Distinguishing of segments of social rehabilitation of students of higher education in the conditions of modern realities

In the conditions of modern realities, social rehabilitation of individuals, in particular students, takes place in all spheres of life, which is aimed at satisfying basic needs, psycho-emotional support, successful socialization, and overcoming difficulties and experiences. It is undeniably important to create conditions for the permanent stability of each student, life-affirming ways of thinking, self-realization, and building an optimistic individual development trajectory.

An ecologically safe educational environment is understood as a system of psychological and pedagogical conditions and influences that provide opportunities for personality development and its protection from the negative impact of environmental factors and optimal interaction with the natural world. Environmental safety involves the state of protection of the environment and the vital interests of the individual from the possible negative impact of economic and other activities and threats of emergencies of a natural and man-made nature, and their consequences. In the context of the pedagogical process, the environmental safety of the educational environment takes on great importance, especially taking into account the humanitarian characteristics of environmental safety: cultural, moral, psychological, and health-preserving, which correspond to the general cultural understanding of the natural world. The risks of violation of the environmental safety of the educational environment can be related to the child, teacher, family, the management of the educational institution, the organization of the educational process, and the peculiarities of relations with the social, spatial-objective, and natural environment.

Along with the concept of safety of the educational environment, there is the concept of the state of comfort of the educational environment. Special studies have established a direct influence on the formation of the health of the educational conditions of the internal environment of an educational institution, one of which is comfort. After all, the quality of education and the psychological health of an individual depend on how comfortable a person is at school, college, and university.

The comfort and safety of the educational environment of an educational institution are ensured by the unity of actions of all participants in the educational process. The creation of a comfortable and safe educational environment is possible not only as a result of the assimilation of the necessary knowledge by its participants about the essence of safe life activities but also the formation of skills in its organization. Safe life activities must become a need of a person, society, and civilization. This can be achieved by forming a new worldview, a system of ideals and values, norms and traditions of safe behaviour of people, and culture of life in general.

The health-preserving environment of educational institutions is considered a set of administrative, organizational, educational, and health-improving conditions aimed at forming, strengthening, and preserving the social, physical, and mental health of students, and teachers based on psychological-pedagogical and medical-physiological means, methods of supporting educational process, prevention of risk factors, implementation of a complex of interagency measures to create a socially adapted educational environment. Ways and means of creating a healthy environment in educational institutions:

- implementation of the content of education, which ensures the influence of the health-preserving environment of educational institutions as a combination of social, psychological-pedagogical, and medical-physiological approaches to the formation of sustainable motivation for the need for health, including psychosomatic, spiritual, and moral health, the process of co-preservation and the development of physiological and mental functions, optimal educational and social activity based on the formation of mature psychosocial identity, as a result of which the participants of the educational process acquire a subjective sense of belonging to their social group, an understanding of the identity and uniqueness of their existence;

- the use of health-preserving pedagogical technologies that influence the formation, strengthening, and preservation of the health of the participants of the educational process as a complex of conceptually interconnected tasks, content, forms, methods, and methods of learning, focused on the development of personality through a healthy lifestyle;

- analysis of the effectiveness of the experiment on creating a health-preserving environment of educational institutions according to cognitive, motivational-active, emotional-volitional, and adaptive-resource criteria.

From the listed variety of security conditions of the educational environment, it is necessary to highlight physical security. However, different types of threats are possible from the natural world and the technical world, that is, the physical environment surrounding a person:

- natural (earthquakes, floods, mudslides, landslides, storms, droughts, cold weather, etc.);
- socio-biological and zoogenic (group cases of dangerous infectious diseases with a mortality or morbidity rate that exceeds the statistical average by three or more times, infectious or febrile diseases of unknown etiology; mass poisoning by low-quality food and water, dangerous household chemicals; appearance of sick animals and birds dangerous for humans;
- man-made (accidents or catastrophes related to machinery, fires, leaks and accidents with water, accidents with electrical wiring and devices);
- ecological (deformation of the soil, subsoil, and landscape; exceeding the maximum permissible concentrations (MPC) of harmful impurities in the atmosphere by 30 times, pollution of water basins, lack of drinking water and water to ensure technological processes in life support systems, etc.).

It should be noted that currently, an urgent problem in pedagogy is the study of the impact of pedagogical hazards on the educational environment and educational system. The danger of a pedagogical nature is a negative impact on educational systems, as a result of which any damage can be caused to them, which makes their development regressive. Speaking about the essence of the concept of “pedagogical danger”, it should be noted that it consists of the most negative impact on educational systems.

Examples of the most vivid dangers of a pedagogical nature are:

- formation of false goals for the development of individual educational systems and the state education system;
- complete denial of innovative approaches in development education (stagnation of pedagogical science);
- introduction of unstudied innovations into the process of education and training;
- unanalyzed fascination with unfeasible, unfounded projects of pedagogical technologies from other educational systems, both domestic and foreign;
- frequent changes in regulatory requirements for the educational process;
- use of anti-pedagogical (capable of destroying the foundation of pedagogical science) methods, forms, and methods of teaching (education);
- inaccurate, and most often false representation of the subject material (falsification of history), etc.

It is appropriate to take into account the fact that in today’s conditions the term “complex security of the educational environment” is widely used. The comprehensive security of an educational institution is a state of protection of an educational institution from real and predicted threats of a social, man-made, and natural nature, which ensures its safe functioning. Comprehensive security of the educational environment is a set of certain types of security (intellectual, spiritual, moral-ethical, psychological, pedagogical, ethnic, physical, labor, and administrative), which guarantees the security of all participants in the educational process.

It should be noted that the psychological safety and comfort of the environment is currently an understudied problem in psychological and pedagogical science. Currently, when determining the understanding of psychological safety and comfort of the environment, researchers are starting from cybernetic, philosophical, sociological, social-psychological, legal, and other approaches. In general, psychological safety and comfort are considered from the positions of three areas:

- sciences that study the social, economic, and psychological consequences of emergencies, accidents, and catastrophes;
- research of political, environmental, investment, credit, technological, and other risks;

- the study of safety culture as a combination of norms, beliefs, values, and attitudes of people that reduce the possibility of them falling into dangerous conditions.

It is worth noting that the educational environment contains dangers, risks, and threats. Let's consider these concepts.

The danger is the probability of causing harm, which is determined by the presence of objective and subjective factors that have impressive properties.

Risk is the possibility of adverse and undesirable consequences of the activity of the subject itself.

A threat is a specific and immediate form of danger created by the purposeful activity of openly hostile forces (circumstances); a set of conditions and factors that create a danger to the vital interests of the individual, society, and the state.

Security is a phenomenon without which neither a person, a social organization, nor society, the economy, nor even the state can develop normally. Security has its main characteristics: reliability, security, stability, resistance, and survivability.

Psychological safety in psychology is considered at different levels:

- at the level of society – as a characteristic of national security, the structure of which includes social security, which means the fulfilment of social institutions' functions to satisfy the needs, interests, and goals of the entire population of the country, actually ensuring the quality of life;

- at the level of the local environment – this is the family, the closest environment, reference groups, study groups;

- at the level of the individual, in which the aspect of feeling one's security-insecurity arises, when one can talk about the understanding and perception of psychological violence and when specific behavioural acts contribute to the violation of the security of another or self-destruction.

Threats to the psychological safety and comfort of the educational environment are psychological violence, the insignificance of the educational environment, dissatisfaction with the process of interaction, the underdevelopment of the psychological assistance system in the educational institution, and the emotional burnout of teachers.

Psychological violence in the process of interaction is a physical, mental, and spiritual influence on a person (socially organized), which lowers his moral, mental (i.e. moral, communicative), and life status, including legal, social), causing him physical, mental, and spiritual suffering. Forms of psychological violence are:

- psychological influences (threats, humiliation, insults, excessive demands, prohibitions on behaviour and experiences, negative evaluation, frustration of basic needs and needs of the child);

- psychological effects (loss of confidence in oneself and the world, anxiety, restlessness, sleep, appetite, depression, aggressiveness, low self-esteem, somatic and psychosomatic diseases);

- psychological interactions (dominance, unpredictability, inconsistency, inadequacy, irresponsibility, uncertainty, helplessness).

"Burnout syndrome" is a complex psychophysiological phenomenon defined as emotional, mental, and physical exhaustion due to prolonged emotional stress. It manifests itself in the form of disappointment in the profession and demoralization, a growing tendency to leave this profession, deterioration of the teacher's mental and physical health, a decrease in the stability of marriages, and the development of a tendency to use psychoactive substances and alcohol. The most common causes of emotional burnout are the monotony of work, especially if its meaning seems dubious; investment of large personal resources in the work due to insufficient recognition, payment, and positive evaluation; strict regulation of work time, especially in unrealistic deadlines; tensions and conflicts in the professional environment, insufficient support from colleagues and their excessive criticism; lack of conditions for self-expression at work, when experimentation and innovation are not encouraged, but suppressed; work without the possibility of further education and professional improvement; unresolved personal conflicts of the teacher.

Currently, the socio-cultural situation gives us numerous examples of the negative influence of external conditions on the formation of personality. Manifestations of violent actions (physical

and moral) towards others are quite common in the modern world. Physical violence is a subject that is unequivocally condemned, moreover, there is an active search for means of resistance, but psychological violence is only becoming a subject of discussion both in public opinion and in scientific research.

Oppression, an attempt to force something to be done against a person's will creates resistance, which can be internal or external. Externally, when generally accepted norms are violated, when what is called a violation of discipline, an act of disobedience occurs. Internal – when there is avoidance of contact, self-flagellation, auto-aggression.

Based on the above-mentioned theoretical review of aspects of intercultural competence of higher education graduates, components and principles of a safe educational environment in the conditions of modern realities, we consider it necessary to update the priority of social rehabilitation in the conditions of modern socialization challenges, in particular, in the conditions of war in Ukraine. It seems to us that the combination of the basic constructs of human life, such as safety, safe behaviour, safe environment, intercultural competence of the individual in a multicultural space, as well as social rehabilitation enable and strengthen the hardiness of the individual, in particular, those with higher education, create conditions for successful socialization. life and professional self-realization.

Conclusions

Thus, social security, the structure of which includes psychological security, a safe educational environment, social rehabilitation, and intercultural competence in a multicultural world, is actualized in the modern living space of every performance by social institutions of the functions of satisfying the needs, interests, and goals of the entire population of the country. Educational institutions occupy an important place among social institutions.

References:

1. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy [State Statistics Service of Ukraine]. URL: www.ukrstat.gov.ua (data zvernennia: 27.02.2020)- [in Ukrainian].
2. Sukhomlynskyi V. O. Sto porad uchyteliv. Vybrani tvory: v 5 t. [One hundred tips for the teacher. Selected works: in 5 vols]- Kyiv: Radianska shkola, 1976. T. 2. S. 419–654.
3. B.F. Skinner: A Life [Paperback]. by Daniel W. Bjork, ISBN 9781557984166: Amazon.com: Books. N.p., n.d. Web. June 4, 2013.
4. Vidomosti Verkhovnoi Rady (VVR) [Bulletin of the Verkhovna Rada (VVR)], 2020, № 31, st.226 Zakonu Ukrainy pro povnu zahalnu seredniu osvitu <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/463-20#Text> [in Ukrainian].
5. Tsiuman T. P., Boichuk N. I. Kodeks bezpechnoho osvitnoho seredovyscha: metod. posib.[Code of a safe educational environment: method. manual] / za zah. red. Tsiuman T. P. – K. – 2018. – 56 s. [in Ukrainian].
6. Sovhira S. V., Honcharenko H. Ye. Problemy ekolohichnoi bezpeky yak osnova zhyttiedialnosti osobystosti v osvitnomu seredovyschi [Problems of ecological safety as the basis of the vital activity of the individual in the educational environment] / Sovhira S. V., Honcharenko H. Ye. IV Vseukrainski naukovi chytannia pamiati Serhiia Tereshchuka: materialy Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu. Mykolaiv, 2015. S. 205-208. [in Ukrainian].
7. Kyrylenko N.M. Problemy informatsiinoi bezpeky osvitnoho seredovyscha vyshchoho navchalnoho zakladu. Informatsiino-telekomunikatsiini tekhnolohii v suchasnii osviti: dosvid, problemy, perspektyvy [Problems of information security of the educational environment of a higher educational institution. Information and telecommunication technologies in modern education: experience, problems, prospects] : Tretia mizhnar. nauk.-prakt. konf. : u 2 ch. / za red. M.M. Kozhara, N.H. Nychkalo. Lviv : LDU BZhD, 2012. Ch. 1. Lvivskyi derzhavnyi universytet bezpeky zhyttiedialnosti, Instytut pedahohichnoi osvity i osvity doroslykh NAPN Ukrainy ta in. S. 149-151.
8. Bondarchuk O.I. Psykholohichna bezpeka osvitnoho seredovyscha ta yii spetsyfika v umovakh dystantsiinoho navchannia pid chas karantynu, Psykholoho-pedahohichniy suprovod profesiinoi pidhotovky ta pidvyshchennia kvalifikatsii fakhivtsiv v umovakh transformatsii osvity [Psychological safety of the educational environment and its specifics in the conditions of distance learning during

- quarantine, Psychological and pedagogical support of professional training and professional development of specialists in the conditions of educational transformation]: Materialy Kh Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (21 travnia 2021 r., m. Kyiv). Kyiv: DZVO «UMO», 2021, 39–42. URL: <http://umo.edu.ua/materiali-konferencijimp>.
9. Timo Savolainen (2023). A safe learning environment from the perspective of Laurea University of applied sciences safety, security and risk management students and staff, *Heliyon*, Volume 9, Issue 3, 2023 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12836>.
 10. Turner S, Harder N. Psychological safe environment: a concept analysis. *Clinical Simulation in Nursing*. 2018 May 1; 18: 47-55.
 11. Hillier, Bevis *The style of the century* 2nd ed. London : The Herbert Press an imprint A and C Black, 1998.
 12. Watson D., Clark L. A., Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*. 1988. Vol. 54(6). DOI: 10.1037/0022-3514.54.6.1063.
 13. White Paper on Intercultural Dialogue “Living Together as Equals in Dignity” (Strasbourg, 7 May 2008). URL: <https://11l.ink/h0uCn> (Last accessed: 22.03.2018).
 14. Heidmets, M. Psychology of environment: formation and research // *Trends in the development of the psychological science*. – M.: Science, – 1989. – p. 242- 254.
 15. Bratko M. V. Osvitnie seredovyshe vyshchoho navchalnoho zakladu: poshuk stratehii upravlinnia. Pedahohichna osvita: teoriia i praktyka [Educational environment of a higher educational institution: search for management strategies]. *Pedahohika. Psykholohiia*. 2014. № 22. S. 15-21 [in Ukrainian].
 16. Zhelanova V. V. Seredovyshechnyi pidkhid u vyshchii osviti: sutnist ta lohika realizatsii [Environmental approach in higher education: essence and logic of implementation]. *Teoriia i praktyka profesiinoi maisternosti v umovakh tsilezhyttievoho navchannia: monohrafiia*. Zhytomyr: Ruta, 2016. 400 s. [in Ukrainian].
 17. Kyrychenko V. I. Osnovni metodolohichni pidkhody u formuvanni prosotsialnoi povedinky uchniv zahalnoosvitnikh navchalnykh zakladiv [Main methodological approaches in the formation of prosocial behavior of students of general educational institutions]. *Teoretyko-metodychni problemy vykhovannia ditei ta uchnivskoi molodi*. 2017. Vyp. 21(1). S. 286-298 [in Ukrainian].
 18. Sokoliuk O. Seredovyshecha navchannia dlia realizatsii navchalnoho protsesu z pryrodnycho-matematychnykh dystsyplin u starshii shkoli [Learning environments for the implementation of the educational process in natural and mathematical disciplines in high school]. *Naukovi zapysky Kirovohrad. derzh. ped. un-tu imeni Volodymyra Vynnychenka*. 2015. Vyp. 7(3). S. 296-302 [in Ukrainian].
 19. Iaroshynska O. O. Teoretychni i metodychni zasady proiektuvannia osvitnoho seredovyshecha profesiinoi pidhotovky maibutnikh uchyteliv pochatkovoi shkoly: avtoref. dys. ... kand. ped. nauk: [Theoretical and methodological principles of designing an educational environment for professional training of future primary school teachers: author’s review. thesis ... candidate ped. Sciences] 13.00.04. Uman, 2015. 42 s. [in Ukrainian].
 20. Strelnikov V. Yu. Tekhnolohiia bezposerednoho upravlinnia protsesom vykhovannia studenta [Technology of direct management of the student education process.]. *Suchasni aspekty vykhovannia studentskoi molodi*. 2012. URL: <http://eprints.kname.edu.ua/29567/> (data zvernennia: 22.03.2018) [in Ukrainian].
 21. Iakymovych O. N., Ilchyshyn Ya. V. Vplyv seredovyshecha vyshchoho navchalnoho zakladu na profesiine vykhovannia zdobuvachiv vyshchoi osvity [The influence of the environment of a higher educational institution on the professional education of students of higher education]. *Suchasni informatsiini tekhnolohii ta innovatsiini metodyky navchannia u pidhotovtsi fakhivtsiv: metodolohiia, teoriia, dosvid, problemy*. 2016. Vyp. 46. S. 350–354 [in Ukrainian].
 22. Bodnenko D. M. Khmaro oriientovani tekhnolohii yak chynnyk realizatsii doslidnytskoho navchannia [Cloud-oriented technologies as a factor in the implementation of research training]. *Informatsiini tekhnolohii i zasoby navchannia*. 2015. T. 48, vyp. 4. S. 122-139 [in Ukrainian].
 23. Chernukha N. M., Bakhov I. S. Metodolohichni osnovy suchasnoi polikulturnoi osvity [Methodological foundations of modern multicultural education]. *Trypilska tsyvilizatsiia*. 2012. № 8(11). S. 37-40 [in Ukrainian].
 24. Shchekaturnova H. Vprovadzhennia pedahohichnykh innovatsii yak mekhanizm efektyvnoho rozvytku zahalnoosvitnoho navchalnoho zakladu [Implementation of pedagogical innovations as a mechanism

- for effective development of a general educational institution] // *Ridna shkola*. 2010. № 6. S. 23-26. Rezhyim dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/rsh_2010_6_7 [in Ukrainian].
25. Vashchenko L. Innovatsiine seredovyshe pisliadyplomnoi pedahohichnoi osvity [Innovative environment of postgraduate pedagogical education]. *Pisliadyplomna osvita*. 2012. № 1. S. 37-40 [in Ukrainian].
 26. Pro vyshchu osvitu: Zakon Ukrainy, red. vid 18.03.2020. Baza danykh «Zakonodavstvo Ukrainy» / VR Ukrainy [On higher education: Law of Ukraine, ed. from 18.03.2020. Database “Legislation of Ukraine” / Verkhovna Rada of Ukraine]. URL: <https://zakon.rada> [in Ukrainian].
 27. Konstytutsiia Ukrainy. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy [Constitution of Ukraine. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine]. 1996. № 30. S. 141 [in Ukrainian].
 28. Pro osvitu: Zakon Ukrainy. Vidomosti Verkhovnoi Rady (VVR). 2017. [On education: Law of Ukraine. Information of the Verkhovna Rada (VVR)]. № 38-39. st. 380 [in Ukrainian].
 29. Ternopil'ska V. I. Tolerantnist yak determinanta formuvannia sotsialnoi aktyvnosti osobystosti [Tolerance as a determinant of the formation of social activity of an individual]. *Topical issues of social pedagogy*. 2017. S. 135-153 [in Ukrainian].
 30. Ternopil'ska V. I., Derevianko O. V. Vyznachennia kryteriiv sformovanosti profesiinoi kompetentnosti maibutnikh hirnychkykh inzheneriv [Determination of the criteria for the formation of professional competence of future mining engineers]. *Naukovyi chasopys Nats. ped. un-tu imeni M. P. Drahomanova. Serii 5: Pedahohichni nauky*. 2010. Vyp. 31. S. 264-267 [in Ukrainian].
 31. Ternopil'ska V. I. Pozytsiia tolerantnosti ta yii vykhovannia u starshykh doshkilnykiv ta molodshykh shkoliariv [Position of tolerance and its education in older preschoolers and younger schoolchildren]. *Topical issues of education: Collective monograph*, 2018. S. 199-221 [in Ukrainian].
 32. Sovhira S. Kharakterystyka osvitnoho seredovyscha zakladiv vyshchoi osvity v konteksti seredovyschnoho pidkhodu [Characteristics of the educational environment of higher education institutions in the context of the environmental approach]. *Folia Comeniana: Visnyk Polsko-ukrainskoi naukovo-doslidnytskoi laboratorii psykhydyaktyky imeni Ya. A. Komenskoho*. Vyp.: Modernizatsiia osvitnoho seredovyscha: problemy ta perspektyvy: materialy tretioi Mizhnar. nauk.-prakt. konf. (Uman, 16–17 liutoho 2018 r.). Uman: Vizavi, 2018. S. 31-36 [in Ukrainian].
 33. Lobach N. Osvitnie seredovyshe yak zasib formuvannia informatsiino-analitychnoi kompetentnosti studentiv [Educational environment as a means of forming students' informational and analytical competence]. *Naukovi zapysky. Serii: Problemy metodyky fizyko-matematychnoi*. 2014. Vyp. 5. S. 42-45 [in Ukrainian].
 34. Haba I. M. Vplyv osvitnoho seredovyscha VNZ na profesiinyi rozvytok osobystosti [The influence of the educational environment of the university on the professional development of the personality]. *Problemy zahalnoi ta pedahohichnoi psykholohii*. Kyiv, 2011. T. 13, ch. 6. S. 74–82 [in Ukrainian].
 35. Topuzov M. O. Informatsiino-osvitnie seredovyshe navchalnykh zakladiv Proiektuvannia vidpovidno do vymoh suchasnoho suspilstva [Information and educational environment of educational institutions Designing following the requirements of modern society]. *Dyrektor shkoly*. 2018. № 9–10(825–826). S. 17–25 [in Ukrainian].
 36. Zelikovska O. Formuvannia mizhkulturnoi kompetentnosti studentiv IT-spetsialnostei: suchasnyi vymir [Formation of intercultural competence of students of IT specialties: modern dimension]. *Metodychni zasady profesiinoho navchannia zdobuvachiv vyshchoi osvity*. 2018. S. 129–135 [in Ukrainian].
 37. Hritchenko A. Suchasni informatsiini tekhnolohii u naukovykh doslidzhenniakh [Modern information technologies in scientific research]. *Informatsiini tekhnolohii i zasoby navchannia*. 2012. № 2(28). <https://doi.org/10.33407/itlt.v28i2.654> [in Ukrainian].
 38. Hritchenko A., Kyrylenko K. Formuvannia innovatsiinykh znan, innovatsiinoho sposobu myslennia ta innovatsiinosti osobystosti studenta v innovatsiino-diialnomu seredovyschi vyshchoho navchalnogo zakladu [Formation of innovative knowledge, innovative way of thinking and innovativeness of a student's personality in the innovative environment of a higher educational institution]. *Zbirnyk naukovykh prats Umanskoho derzhavnoho pedahohichnoho universytetu*. Uman, 2015. Ch. 1. S. 101-110 [in Ukrainian].
 39. Vitvytska S. S. Osnovy pedahohiky vyshchoi shkoly: pidruchnyk za modulno-reitynhovoioiu systemoiu navchannia [Basics of higher school pedagogy: a textbook on the modular rating system of education]. Vyd. 2-he Kyiv: Tsentr uchbovoi literatury, 2011. 33 s. [in Ukrainian].

40. Rudenko Yu. O. Profesiina adaptatsiia molodykh vykladachiv kompiuternykh nauk [Professional adaptation of young computer science teachers]. Sumy: Vyd-vo SumDPU imeni A. S. Makarenka, 2018. Vyp. 1(15). S. 281-284 [in Ukrainian].
41. Kostenko D. V., Chernukha N. M. A competency approach as a strategy for forming of intercultural competence of the 'Information Technology branch students in the educational environment of the university [A competence approach as a strategy for formation of intercultural competence of the "Information Technology" branch students in the educational environment of the university]. Vector of modern pedagogical and psychological science in Ukraine and EU countries: Collective monograph. Riga: Baltija Publishing, 2020. P. 353-372 [in Ukrainian].
42. Holley, L. C. & Steiner, S. (2005). Safe space: Student perspectives on classroom environment. *Journal of Social Work Education*, 41(1), 49-64.

9. MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PEOPLE

Olena Mialovytska

Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ІШЕМІЧНИХ ІНСУЛЬТІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Олена Мяловицька

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Вступ

Мозковий інсульт належить до найбільш тяжких форм цереброваскулярних захворювань. Щороку в Україні від 100 до 120 тис. населення вперше діагностують мозковий інсульт. Захворюваність становить 280-290 випадків на 100 тис. населення і перевищує середнє значення показника захворюваності на мозковий інсульт в економічно розвинених країнах Європи, де останній становить 200 на 100 тис. населення [1].

Глобальний характер проблеми судинних захворювань головного мозку визначає необхідність міждисциплінарної інтеграції. Сьогодні різні аспекти цього питання інтенсивно вивчаються неврологами, нейрохірургами, генетиками. Крім того, аналіз динаміки захворюваності на інсульт за останні десятиріччя свідчить про стійку тенденцію до зростання – на 0,5-2 % за один рік. Дослідження останнього десятиріччя свідчать, що деякі генетичні особливості є додатковими факторами ризику розвитку інсульту у осіб молодого віку. Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується в результаті адитивного ефекту декількох генів (gene-dose ефект) [2, 3]. Крім того, підвищений ризик виникнення інсульту базується на взаємодії генотипу із зовнішнім впливом або динамічними факторами. Генетичні фактори, що впливають на ризик розвитку інсульту, залежать від віку – при цьому він значиміший у разі виникнення хвороби в молодому віці, зважаючи на відсутність достатнього періоду часу для істотної зміни фенотипу під впливом зовнішніх впливів і динамічних факторів.

Враховуючи провідне значення ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у метаболізмі гомоцистеїну, можна припустити, що поліморфізми C677T та A1298C його гена MTHFR та поліморфізм A2756G гена MTR, що кодує метіонін синтазу, можуть бути пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, і відтак з розвитком ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

З літературних джерел відомо, що судинні захворювання головного мозку належать до мультифакторної патології, обумовленої взаємодією зовнішніх і внутрішніх факторів: генетичних, метаболічних [4]. В основі формування ішемічного інсульту, як і інших цереброваскулярних захворювань, лежить складна взаємодія генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища [5]. Згідно даних багатьох досліджень, деякі генетичні особливості є додатковими факторами ризику виникнення ішемічного інсульту у осіб молодого віку [6].

У зв'язку з цим у осіб молодого віку проводять оцінку генетичної схильності до даної патології, а також досліджують асоціацію гострого порушення мозкового кровообігу із певними генами-кандидатами. До останніх зараховують гени, білкові продукти яких можуть прямо або опосередковано брати участь у розвитку інсульту [7]. В останні роки інтенсивно

вивчають поліморфізм, тобто генетичну мінливість локусу (ділянки локалізації гену) при певних захворюваннях і у певних популяціях [8]. Відтак, важливого значення надають дослідженню генетичних маркерів гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда, і, звичайно ж, гострих порушень мозкового кровообігу [9].

На даний час відомо більше 110 спадкових захворювань, 175 генетичних локусів і 2050 унікальних мутацій, що викликають схильність до інсульту [10]. Во-дночас, ішемічний інсульт може бути результатом лише одного генетичного дефекту. Хоча взаємодія декількох несприятливих генетичних чинників, таких як мутацій фактора Лейдена V, поліморфізму гену метилентетрагідрофолат-редуктази (MTHFR), аполіпропротеїну E (ApoE) 4 і ангіотензин перетворюючого ферменту з іншими факторами ризику, такими як гіпертонія, діабет, куріння та споживання алкоголю також впливають на виникнення інсульту [11].

Одним з генів обміну гомоцистеїну є ген метіонін-синтаза (MTR), що забезпечує реметилування його в метіонін [7]. Для роботи ферменту необхідний метилкобаламін. Метіонін-синтаза забезпечує перетворення гомоцистеїну в метіонін шляхом реакцій, в яких метилкобаламін є проміжним переносником метильної групи. При цьому відбувається окислення кобаламіну, і фермент MTR переходить в неактивний стан.

В останні десятиріччя у зв'язку з інтенсивним розвитком молекулярної генетики були відкриті генетичні причини гіпергомоцистеїнемії – мутації в генах, що кодують ферменти метаболізму даної амінокислоти. На даний час вже достатньо добре вивченими є нуклеотидні заміни в гені метилентетрагідрофолатредуктази, що супроводжуються зниженням активності ферменту і зміною його термостабільності [12].

Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується в результаті прояву поліморфізму генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR), які відіграють провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну [7].

Найпоширенішим поліморфізмом гену MTHFR є заміщення цитозину (C) на тимін (T) у положенні 677, що призводить до перетворення аланіну у валін в амінокислоті 222 [13]. Поліморфізм C677T призводить до зниження активності ферменту і врешті-решт – до підвищення концентрації гомоцистеїну [14,15]. Мета-аналіз, проведений в Китаї, показав високий ризик розвитку ішемічного інсульту у гомозигот з мутацією C677T гену MTHFR [16].

Другим розповсюдженим поліморфізмом у гені MTHFR є транзиція A1298C, що призводить до заміни глутамінової кислоти на аланін в регуляторному домені ферменту (p.Glu429Ala) [15]. Аallel 1298C також знижує активність ферменту, хоча і не так виражено, як аallel 677T. Фермент метіонін-синтаза-редуктаза (MTRR) [MIM 602568] бере участь у відновленні активності метіонін-синтази (MTR) [MIM 156570] – ферменту, що безпосередньо здійснює метилування гомоцистеїну [15, 16].

Навіть незначний дефіцит активності ферменту MTR може бути пов'язаний з гіпергомоцистеїнемією [17]. Ген MTR розташовується на хромосомі 1q43, а мутація A2756G вперше була знайдена у осіб з гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом фолієвої кислоти [14]. Нещодавні дослідження повідомляють про асоціацію між MTR A2756G генотипом і коронарними захворюваннями серця, в той час, як інші автори свідчать більше про захисний, ніж про негативний ефект мутації A2756G гену, що кодує MTR [7].

Враховуючи вагомий етіопатогенетичний вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на ризик розвитку ішемічного інсульту, були навіть певні спроби виявити прогностичні фактори розвитку даного стану. Відтак, найбільш вагомим незалежним предиктором гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів з ішемічним інсультом є вік, мутації C677T гену MTHFR та стать, в той час як, поліморфізм гену MTR.[18]. Незважаючи на велику кількість досліджень, на даний час, остаточний механізм, за яким поліморфізм гену MTHFR впливає на розвиток ішемічного інсульту залишається не до кінця зрозумілим. У дослідженнях продемонстровано заміну цитозину на тимін у позиції 677 нуклеотидів гену MTHFR, що впливає на термостабільність ферменту, знижує його активність, і, в свою чергу, підвищує рівень

гомоцистеїну, ендотеліального токсину, особливо за наявності низького рівня фолієвої кислоти, що призводить до розвитку інсульту [19].

Підвищений рівень гомоцистеїну може призвести до ендотеліальної дисфункції, початкової стадії розвитку атеросклерозу. Це було підтверджено мета-аналізом 72 досліджень, в яких було виявлено підвищений рівень гомоцистеїну, причому різниця в його концентрації між гомозиготами і гетерозиготами за поліморфним алелем гену MTHFR досягала 2,7 ммоль / л [20].

Однак більшість попередніх досліджень просто зосереджувались на C677T поліморфізмі гену MTHFR та ризику розвитку ішемічного інсульту [21]. Роль гомоцистеїну в ризику розвитку ішемічного інсульту і асоціація між поліморфізмами гену MTHFR та рівнем гомоцистеїну не була достатньо вивчена [22]. Цей зв'язок було доведено у нещодавньому дослідженні, де було чітко встановлено синергічний ефект між підвищеним рівнем гомоцистеїну та поліморфізмом гену MTHFR, а також підтверджено, що MTHFR C677T можна вважати генетичним фактором ризику розвитку ішемічного інсульту [23].

Результати іншого мета-аналізу, що включав 68 досліджень та 7990 пацієнтів підтвердили попередні дані [24]. Деякі автори взагалі вважають, що поліморфізм C677T гену MTHFR може бути використаний як незалежний генетичний маркер для ішемічного інсульту [23, 25].

Літературні дані свідчать, що сприйнятливість до ішемічного інсульту залежить також від його підтипів [26, 27]. Відтак, якщо розцінювати згідно класифікації TOAST, то існує асоціація між поліморфізмом C677T генів MTHFR та ризиком ішемічного інсульту внаслідок оклюзії дрібних судин (лакунарного) [27].

Таким чином, усе вище наведене обґрунтовує доцільність вивчення поліморфізму генів, асоційованих з виникненням ішемічного інсульту, що обумовлює можливість планувати комплекс діагностичних заходів у кожному конкретному випадку, що може істотним чином поліпшити якість лікування цієї важкої патології та зменшити летальність серед пацієнтів молодого віку.

Мета дослідження – покращити ефективність діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку, базуючись на клініко-неврологічних та молекулярно-генетичних дослідженнях.

Завдання для вирішення поставленої мети:

1. Визначити клініко-нейровізуалізаційні особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту у осіб молодого віку.
2. Вивчити роль поліморфних варіантів генів метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C) та метіонінсинтази MTR (A2756G) та їх зв'язок з гіпергомоцистемією у осіб молодого віку на ішемічний інсульт.

Результати дослідження

Для реалізації мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 61 хворого (38 чоловіків та 23 жінки) віком від 18 до 44 років (середній вік $36,5 \pm 3,73$ років) з діагнозом гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Контрольна група склали 29 пацієнтів віком від 45 до 59 років (середній вік $51,6 \pm 3,1$ років) (16 чоловіків та 13 жінок) з ішемічним інсультом. Всім хворим, як основної, так і контрольної групи, було проведено клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне, інструментальне та молекулярно-генетичне обстеження. Діагноз гострий ішемічний інсульт був встановленим відповідно до критеріїв ВООЗ (клінічне спостереження та верифікація за допомогою КТ та МРТ головного мозку). Для участі в нашому дослідженні від кожного хворого була отримана письмова згода, за пацієнтів, які не могли підписати згоду в наслідок стану свого здоров'я, це робили найближчі родичі.

Патогенетичні підтипи ішемічних інсультів визначали з урахуванням TOAST – критеріїв Adams. Слід зазначити, що хворі з підтипами інсультів, генез яких остаточно не вдалося визначити, не були включені в дослідження [28].

Було вивчене гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом в каротидному та вертебробазиллярному басейнах.

Ішемічний інсульт за локалізацією поділений на гостре порушення мозкового кровообігу в каротидному та вертебробазиллярному басейнах (таблиця 1).

Таблиця 1

Частота ураження різних судинних басейнів головного мозку у осіб молодого віку з ішемічним інсультом

Басейни	Абс. кількість	%
ЛСМА (ліва середня мозкова артерія)	23	37,7
ПСМА(права середня мозкова артерія)	18	29,5
Судини вертебробазиллярного басейну	20	32,8
Всього	61	100

Найчастіше діагностували ішемічні інсульти (табл. 1) у басейні середньої мозкової артерії, це у 41 хворого (67,2%); серед них ГПМК в правій середній мозковій артерії було виявлено у 18 хворих (29,5%), в лівій середній мозковій артерії ішемічний інсульт був у 23 хворих (37,7%); гостре порушення мозкового кровообігу в вертебробазиллярному басейні було діагностовано у 20 хворих (32,8%). Серед хворих (таблиця 2) на ішемічний інсульт молодого віку атеротромботичний підтип у чоловіків складає 39% (n=15) серед інших підтипів ішемічного інсульту, у жінок відповідно – 34% (n=8), кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту в основній групі у чоловіків складає 57% (n=22), у жінок відповідно – 56% (n=13). Серед хворих контрольної групи атеротромботичний підтип ішемічного інсульту у чоловіків складає 58% (n=11) серед інших підтипів та 42% (n=8) відповідно у жінок, а кардіоемболічний підтип у чоловіків контрольної групи складає 25% (n=1), у жінок відповідно 75% (n=3) (таблиця 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих основної та контрольної груп за віком та статтю при різних підтипах ішемічного інсульту

Підтип інсульту Показник	Основна група (n =61)					Контрольна група (n=29)		
	атеротром- ботичний	кардіо- емболічний	лаку- нарний	іншої відомої етіології	невста- новленої етіології	атеротрбо- тичний	кардіоембо- лічний	лакунар- ний
Кількість пацієнтів	23	35	1	1	1	19	4	6
Жінки, n (%)	8 (34 %)	13 (56 %)	1 (5%)	—	1 (5%)	8 (42 %)	3 (75 %)	2 (32 %)
Чоловіки, n (%)	15 (39 %)	22 (57 %)	—	1 (4 %)	—	11 (58%)	1 (25 %)	4 (67 %)
Вік пацієнтів, роки	39,69 ± 5,33	38,4 ± 4,2	41	32	44	51,61 ± 6,34	49 ± 1,8	56,1 ± 3,4
жінки	41,13 ± 2,49	40,7 ± 4,43	41	—	44	52,19 ± 2,21	48,2 ± 1,4	57,4 ± 2,4
чоловіки	37,4 ± 5,5	39,22 ± 1,8	—	32	—	50,42 ± 4,3	50 ± 1,9	55,3 ± 3,6

Серед обстежених пацієнтів молодого віку (таблиця 3) кіркова локалізація вогнища ішемії при атеротромботичному підтипі II склала 11,5% (7 хворих), а при кардіоемболічному підтипі – 8,2% (5 хворих); в контрольній групі при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту така локалізація вогнища спостерігалась в 17,2% (5 хворих) випадків, а при кардіоемболічному підтипі – в 3,5% (1 хворий) випадків. Підкіркова локалізація вогнища ішемії переважала при кардіоемболічному підтипі і склала 36,1% (22 хворих), а при атеротромботичному підтипі – 9,8% (6 хворих); в контрольній групі при кардіоемболічному підтипі підкіркова локалізація вогнища спостерігалась у 3,5% (1хворий) та при атеротромботичному підтипі відповідно – 10,3% (3 хворих). Кірково-підкіркова локалізація вогнища ішемії у хворих молодого віку, частіше спостерігалась при атеротромботичному підтипі II і склала 16,4% (10 хворих), тоді як при кардіоемболічному підтипі це було 11,5% (7 хворих). В контрольній групі кірково-підкіркова локалізація найбільше зустрічалась при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту і склала 37,9% (11 хворих), а при кардіоемболічному підтипі відповідно 6,9% (2 хворих).

Таблиця 3

Частота (в %) локалізації вогнищ ішемії по даним МРТ головного мозку

Локалізація вогнищ інсульту	Основна група (n=61)			Контрольна група (n=29)			P
	атеротромботичний	кардіоемболічний	лакунарний	атеротромботичний	кардіоемболічний	лакунарний	
Кіркова	11,5(n=7)	8,2 (n=5)	-	17,2(n=5)	3,5(n=1)	-	<0,005
Підкіркова	9,8(n=6)	36,1(n=22)	4,9 (n=3)	10,3(n=3)	3,5(n=1)	20,7(n=6)	<0,005
Кірково-підкіркова	16,4(n=10)	13,1(n=8)	-	37,9(n=11)	6,9(n=2)	-	<0,005
Всього	37,7(n=23)	57,3(n=35)	4,9(n=3)	65,6(n= 19)	13,8(n=4)	20,7(n=6)	<0,005

При МРТ дослідженні (таблиця 4) з однаковою статистичною частотою діагностовано: вогнища малого розміру (до 15 мм в діаметрі) – 31,1% випадках (19 хворих), вогнища середнього розміру (15-30 мм) – 36,1% випадків (22 хворих) та великі (понад 30 мм) – 32,8% випадків (20 хворих) ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

Таблиця 4

Розмір вогнища ішемічного інсульту (за даними МРТ) у хворих молодого віку

Розмір	Абс.	%
Понад 30 мм	20	32,8
15-30 мм	22	36,1
До 15 мм	19	31,1
Всього	61	100,0

При МРТ дослідженні (таблиця 5) з однаковою статистичною частотою також діагностовано: середній об'єм вогнища в каротидному басейні склав $16,29 \pm 1,94 \text{ см}^3$, в ВББ відповідно $16,12 \pm 1,97 \text{ см}^3$; об'єм вогнища в ЛСМА склав $17,09 \pm 1,31 \text{ см}^3$ та був більший в порівнянні з отаким в ПСМА $14,01 \pm 1,24 \text{ см}^3$ (вірогідність $p < 0,05$).

Таблиця 5

Середній об'єм вогнища ішемічного інсульту в судинних басейнах головного мозку у хворих молодого віку

Каротидний басейн n=41		ВББ n=20
16,29±1,84		
ПСМА (n=18)	ЛСМА (n=23)	16,12±1,97
14,01±1,24	17,09±1,31	

Примітка: вірогідність значуща $p < 0,05$

В 37,7% (n=23) випадках (таблиця 6) ураження судин каротидного басейну виявлені підкіркові осередки ураження головного мозку, в 19,7% (n=12) випадках діагностовані кіркові вогнища ішемії, 9,8% (6 хворих) випадає на кірково-підкіркову локалізацію; при ураженні судин вертебро-базиліарного басейну локалізація вогнища в стовбурі головного мозку була в 11,5% (n=7) випадках, в скроневій та потиличній частках головного мозку – 9,8% (n=6) випадках, таламусі – 6,6% (4 хворих), в мозочку – 4,9% (3 хворих).

Таблиця 6

Локалізація вогнища ішемії у хворих молодого віку (за даними МРТ) в каротидному та вертебробазиліарному басейнах

Локалізація вогнища в каротидному басейні	Кількість хворих	
	Абс.	%
Кіркова	12	19,7
Підкіркова	23	37,7
Кірково-підкіркова	6	9,8
всього	41	67,2
Локалізація вогнища в судинах вертебро-базиліарного басейну		
Стовбура	7	11,5
Таламуса	4	6,6
Мозочку	3	4,9
Скроневої та потиличної часток гол.мозку	6	9,8
всього	20	32,8
Всього в судинних басейнах	61	100,0

Вже доведено, що ймовірність розвитку та особливості клінічного перебігу більшості захворювань значною мірою залежить від генотипу пацієнта, який визначає особливості реагування ендогенних ферментативних систем. Індивідуальну особливість універсальних захисних та самопошкоджувальних механізмів визначає алельний поліморфізм. Певний набір алельних варіантів генів в одних випадках визначає стійкість до низки захворювань. В інших – спричиняє схильність до виникнення патологічних станів.

Був проведений аналіз зв'язку гіпергомоцистемії з різними підтипами ішемічного інсульту у осіб молодого віку (атеротромботичним та кардіоемболічним), це основна група; також задіяна була контрольна група.

При ішемічних інсультах у осіб молодого віку (атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах) (таблиця 7) відмічається підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 7

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові у хворих молодого віку на ішемічний інсульт з різними підтипами ішемічних інсультів та контрольної групи

Показники	Підтипи ішемічних інсультів		Контрольна група (n=29)
	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	
Гомоцистеїн (мкмоль/л)	21,9±0,83***	11,6±0,9**	8,46±0,82

Вірогідність розбіжностей відносно контролю при: ***- $p < 0,001$, ** $p < 0,01$

При цьому (таблиця 7) найбільший рівень гіпергомоцистеїнемії спостерігався при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту $21,9 \pm 0,83$ мкмоль/л, ($p < 0,001$) в порівнянні з кардіоемболічним підтипом $11,6 \pm 0,9$ мкмоль/л, ($p < 0,001$); в контрольній групі цей показник був в межах норми $8,46 \pm 0,82$ мкмоль/л.

Більшість досліджень зосереджується на С677Т поліморфізму гену MTHFR та ризику розвитку ішемічного інсульту. Було чітко встановлено синергічний ефект між підвищенням рівня гомоцистеїну та поліморфізмом гену MTHFR, а також підтверджено, що MTHFR С677Т можна вважати генетичним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту. Провідним патофізіологічним механізмом ураження судин є ендотеліальна дисфункція, основним ініціюючим чинником якої являється гомоцистеїн. Враховуючи провідне значення ферменту метилентетрагідрофолатредуктази у метаболізмі гомоцистеїну, можна припустити, що поліморфізм його гена може мати зв'язок з розвитком ендотеліальної дисфункції та ішемічного інсульту.

Ішемічний інсульт у пацієнтів молодого віку належить до категорії мультифакторіальних захворювань, основу якої формує складна взаємодія генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища. Спостерігається загальна тенденція до підвищення його частоти.

Ми поставили за мету вивчити особливості клінічної картини ішемічного інсульту у пацієнтів молодого віку з поліморфізмом генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (С677Т та А1298С гену MTHFR) та метіонін синтазу (А2756G гену MTR). Фермент метіонін – синтаза – редуктаза (MTRR) бере участь у відновленні активності метіонін синтази (MTR) – ферменту, що безпосередньо здійснює метилювання гомоцистеїну. Ген MTR картований на хромосомі 5 в локусі 5p15.3 – p15.2. В цьому гені описані різні типи мутацій і декілька поліморфних варіантів. Наявність поліморфізму та/або мутації саме в цих генах одночасно у одного хворого молодого віку на ішемічний інсульт може посилювати дію один одного та погіршувати перебіг захворювання.

У популяції можливі 3 варіанти генотипу за геном MTHFR: А/А (норма), А/Г (гетерозигота), Г/Г (мутантний варіант, гомозигота). На сьогодні вже достатньо добре вивченими є нуклеотидні заміни в гені метилентетрагідрофолатредуктази, що супроводжуються зниженням активності ферменту і заміни його термостабільності (таблиця 8).

При порівнянні рівня гомоцистеїну (таблиця 9) у плазмі крові хворих з різними алельними варіантами гену MTHFR встановлено, що у пацієнтів з мінорним гетерозиготним варіантом Г/Г реєструються вищий рівень гомоцистеїну – $18,8 \pm 4,5$ нг/мл (генотип А/А – $13,3 \pm 4,1$ нг/мл, А/Г – $13,8 \pm 4,5$ нг/мл, ($p = 0,045$)).

У хворих на ішемічний інсульт молодого віку (основна група) гомозиготний варіант генотипу (генотип Г/Г) становив 60% серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту, що говорить за значну знижену активність ферменту MTHFR. У осіб контрольної групи гомозиготний варіант генотипу становить 44,4% серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту.

Таблиця 8

Частота генотипів поліморфізму гена *MTHFR* у хворих на ішемічний інсульт
(атеротромботичний та кардіоемболічний підтипи)

Підтип інсульту Генотип	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)		P
	Атеротром- ботичний	Кардіоем- болічний	Атеротром- ботичний	Кардіоем- болічний	
A/A	1 (1,6%)	22 (36%)	3 (10,3 %)	4 (13,8%)	<0,05
A/G	7 (11,5%)	10 (16,4%)	7 (24,2 %)	3 (10,3%)	
G/G	12 (19,7 %)	9 (14,8 %)	8 (27,6 %)	4 (13,8%)	

A/A – «нейтральний» – нормальна активність ферменту *MTHFR*

A/G – «гетерозигота за мутантним алелем» – знижена активність ферменту *MTHFR*

G/G – «гомозигота за мутантним алелем» – значно знижена активність ферменту *MTHFR*

У гомозиготних по G/G алелю людей реєструється більш високий рівень вмісту гомоцистеїну у плазмі, в порівнянні з варіантом A/A або A/G.

Таблиця 9

Рівень гомоцистеїну у плазмі крові хворих молодого віку на ІІ з різними алельними
варіантами гена *MTHFR* (ммоль/л), $M \pm m$

A/A (1) N = 13	A/G (2) N = 14	G/G (3) N = 22	Достовірність відмінностей
12,4±4,16	12,9±4,81	18,9±4,92	p 1-2 > 0,05 p 1-3 < 0,05 p 2-3 < 0,05

Примітка: 1 – A/A, 2 – A/G, 3 – G/G, достовірність відмінностей оцінювали за допомогою критерія Манна-Уїтні.

В основній групі (таблиця 10) (хворі молодого віку на ішемічний інсульт) відмічалось підвищення ризику розвитку на ішемічний інсульт при наявності генотипів 677CT (OR=2,39; ДІ=1,12-5,06) та 677TT (OR=4,45; ДІ=1,08-25,44) за геном *MTHFR*. При проведенні порівняльного аналізу за поліморфізмом A1298C гена *MTHFR* достовірним був генотип 1298CC (OR=1,45; ДІ=0,46-3,99) та генотип 1298AC (OR=2,4; ДІ=1,6-5,9). При проведенні порівняльного аналізу за поліморфізмом A2756G гена *MTR* статистично значимим був генотип GG (OR=2,68; ДІ=1,06-5,99).

Встановлено підвищення розвитку ішемічних уражень головного мозку за наявності поліморфних варіантів CT за геном *MTHFR*, AC за геном *MTHFR*, GG за геном *MTR* (таблиця 10).

Статистично значиме підвищення частоти генотипів 677CC, 1298AA за геном *MTHFR*, 2756AA – за геном *MTR* у осіб контрольної групи свідчить про протекторну дію цих генотипів у розвитку захворювання.

Встановлено підвищення ризику розвитку ішемічних уражень головного мозку за наявності поліморфних варіантів CT+ TT (ДІ=1,8-10,9) за геном *MTHFR*, AC+CC (ДІ=1,31-6,32) за геном *MTHFR*, AG+GG (ДІ=1,57-10,08) за геном *MTR*. Доведено вірогідне підвищення резистентності до розвитку ішемічного інсульту у осіб молодого віку з генотипом CC за геном *MTHFR*, генотипом AA за геном *MTHFR*, генотипом AA за геном *MTR* (таблиця 10).

Таблиця 10

Розподіл частоти генотипів за досліджуваними генами у осіб молодого віку з ішемічним інсультом та контрольної групи

Ген полімо- фізм	Генотип	Основна група(n=61)		Контрольна група(n=29)		Статистичний аналіз		
		п	%	п	%	Р	СШ	95 % ДІ
MTR (A2756G)	AA	14	22,95	13	44,82	0,003	0,25	0,12-0,47
	AG	19	31,15	10	34,48	0,230	1,83	0,59-4,76
	GG	28	45,90	6	20,70	0,051	2,68	1,10-7,06
	AG+GG	47	77,05	16	55,17	0,003	4,32	1,57-10,08
MTHFR (C677T)	CC	18	29,50	14	48,28	0,011	0,33	0,07-0,84
	CT	27	44,26	13	44,82	0,031	2,39	1,12-5,06
	TT	16	26,24	2	6,90	0,041	4,45	1,08-25,44
	CT+TT	43	70,49	15	51,72	0,002	4,48	1,80-10,90
MTHFR (A1298C)	AA	21	34,43	17	58,62	0,031	0,45	0,19-0,98
	AC	25	40,98	7	24,14	0,029	2,49	1,06-5,99
	CC	15	2,59	5	17,24	0,28	0,662	0,46-3,99
	AC+CC	40	65,57	12	41,37		0,02	1,31-6,32

Встановлено зростання ризику розвитку ішемічного інсульту (таблиця 10) у осіб молодого віку при наявності генотипів C677T та A1298C гена MTHFR та просліджується тенденція до підвищення ризику при сукупному впливі генотипів C677T гену MTHFR та G2756G гена MTR; A1298C гена MTHFR/G2756G гена MTR (таблиця 11).

Таблиця 11

Значимі комбінації поліморфних варіантів генів MTHFR(C677T), MTHFR(A1298C) та MTR(A2756G)

Комбінація генотипів	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)		Статистичні параметри			
					Відношення Шансів (ВШ)	Достовірність відмінностей	95%Довірчий інтервал	
MTHFR (C677T) + MTHFR (A1298C)								
CC/AA	3	4,91	14	49,28	14,44	0,08	0,003	0,03-0,21
CT/AC	14	22,95	6	20,69	4,99	3,73	0,041	1,15-12,62
MTHFR (C677T) + MTR (A2756G)								
CC/AA	5	8,19	18	62,07	14,84	0,09	0,001	0,03-0,32
TT/GG	8	13,11	1	3,45	5,31	-	0,023	-
MTHFR (A1298C) + MTR (A2756G)								
AA/AA	2	3,28	17	58,62	9,62	0,13	0,02	0,03-0,6

Методом логістичної регресії доведено; особи молодого віку за генотипом C/T за поліморфізмом гена MTHFR є більш стійкими до ішемічних інсультів, ніж за генотипом C/C (p=0,01, OR=0,334). У осіб-гомозигот молодого віку за мінорним алелем C/C за A1298C поліморфізмом ризик розвитку ішемічного інсульту вищий, ніж у носіїв генотипу A/A (p=0,16, OR=3,474). Результатом цього способу є прогнозування виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого, віку які мають T/T та C/C генотипи за вивченими поліморфізмами MTHFR. Це дозволить сформувати групу ризику щодо розвитку ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

Даних щодо асоціації поліморфізму C677T і A1298C гена MTHFR та A2756G гена MTR у хворих з ішемічним інсультом в молодому віці обмаль. Таким чином, визначення поліморфізмів C677T і A1298C гена MTHFR та A2756G гена MTR дає можливість прогнозувати розвиток ішемічного інсульту у осіб молодого віку до клінічних проявів цієї хвороби та ранньої профілактики у пацієнтів з різними факторами ризику розвитку гострого ішемічного інсульту.

Висновки

1. У осіб молодого віку вогнища ішемічних інсультів локалізуються переважно в каротидному басейні – у 67,2% (42 хворих), у вертебробазиллярному басейні – 32,8% (20 хворих). При появі вогнища ішемії в каротидному басейні частіше є враженою підкіркова ділянка – 37,7% (23 хворих), потім кіркова ділянка – 19,7% (12 хворих), рідше – кірково-підкіркова локалізація – 9,8% (6 хворих). При появі вогнищ ішемії в вертебробазиллярному басейні частіша локалізація в стовбурі мозку – 11,5% (7 хворих), рідше в скроневій і потиличній часток головного мозку – 9,8 (6 хворих) та таламусі – 6,6% (4 хворих), на мозочок випадає 4,9% (4 хворих) (за даними нейровізуалізаційного обстеження).

2. При порівнянні рівня гомоцистеїну у плазмі крові хворих з різними алельними варіантами геноу MTHFR встановлено, що у пацієнтів з мінорним гетерозиготним варіантом G/G реєструються вищий рівень гомоцистеїну – $18,8 \pm 4,5$ нг/мл (генотип A/A – $13,3 \pm 4,1$ нг/мл, A/G – $13,8 \pm 4,5$ нг/мл, $p=0,045$).

Найбільш вагомими предикторами гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів молодого віку з ішемічним інсультом є вік $37,4 \pm 5,5$, ($p=0,035954$); мутації C677T та A1298C геноу MTHFR, поліморфізм A2756G геноу MTR та стать (чоловіки).

3. Доведено, що у осіб молодого віку за генотипом C/T за поліморфізмом C677T гена MTHFR менший ризик виникнення ішемічного інсульту, ніж за генотипом C/C ($p=0,01$); у осіб – гомозигот молодого віку за мінорним алелем C/C за A1298C поліморфізмом гена MTHFR ризик розвитку ішемічного інсульту вищий, ніж у носіїв цього ж геноу за генотипом A/A ($p=0,16$). Результатом цього дослідження є прогнозування виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку, які мають T/T та C/C генотипи за вивченим поліморфізмом MTHFR. Це дозволить сформувати групу ризику щодо розвитку ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

Література:

1. Мищенко Т. С. (2017). Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине. Український вісник психоневрології; Т. 25, вип. 1: С. 22-24.
2. Xing-Zhen Zheng, Xiao-Lin Bian, Zhe-hong Sun, Hai-Dong Wang (2020) Interaction between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and environment with susceptibility to ischemic stroke in Chinese population. Ann Indian Acad Neurol.; 23(4). P.491-495.
3. Добрынина Л.А. Калашникова Л.А., Патрушева Н.Л., Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И. (2012) Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом Клиническая медицина. №3: 34-37.
4. Pugliese G. Iacobini C, Fantauzzi CB, Menini S. (2015) The dark and bright side of atherosclerotic calcification / Atherosclerosis. 238:220-30.
5. Vanhoutte P.M. (2019) Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / Vanhoutte P.M. // Circ. J., № 73 (4). – P. 595–601.
6. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. (2018). Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke Annals Clin. Exp. Neurol, Vol. 2, № 1. – P. 4–11.
7. Bersano A. (2018) Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke / Bersano A., Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. // Hum Mutat. 29:776–795.

8. Abdullah Alghashama. (2016) Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension / Abdullah Alghashama, Ahmad A. Settina, Ahmad Alia et al. // *International Journal of Health Sciences*, Qassim University. Vol. 6, № 1 (Jan. 2012/ Safar 1433H).
9. Almawi W.Y., Khan A., Al-Othman S.S. (2009) Case-control Study of methylenetetrahydrofolate reductase mutations and hyperhomocysteinemia and risk of stroke // *Stroke Cerebrovasc Dis*, № 18 (5). – P. 407–408. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.12.003.
10. Chen Q., Sun Y, Zhang L. et al. (2016) Detection of C677T mutation of MTHFR in subject with coronary heart disease by hairpin probe with enzymatic color on microarray Biosensors and Bioelectronics., Vol. 28, Issue 1. – P. 84–90.
11. Chen W. Hua K., Gu H. et al. (2014) Methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population *Scand. J. Immunol.* – № 80 (5). – P. 346–353. DOI: 10.1111/sji.12215.
12. Aruna Poduri., Debabrata Mukherjee, Kamal Sud et al. (2018). MTHFR A1298C polymorphism is associated with cardiovascular risk in end stage renal disease in North Indians *Molecular and Cellular Biochemistry*.
13. Kumar A. Kumar P., Prasad M. et al. (2015). Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis *Neurol. Res.* Vol. 37 (7). – P. 568-577.
14. Huang X. Et al. (2014). MTHFR gene and serum folate intecaction on serum homocysteine lowering prospect for precision folic acid treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Vol.38(3):679-685.
15. Shan Kang, Yili Wu, Lingling Liu, Xinxin Zhao, Dongfeng Zhang Association of the A1298C polymorphism in MTHFR gene with ischemic stroke (2014) *J Clin Neurosci*.Feb;21(2):198-202.
16. Xiao-Yan Zhu., Rong-Yao Hou, Xu-Dong Pan et al. (2015) Association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and ischemic stroke in the Chinese population: a meta-analysis *International Journal of Neuroscience*, Vol.125(12): 885–894.
17. Supanc V. Sonicki Z., Vukasovic I. et al. (2014) The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle- aged individuals. *Stroke Cerebrovasc. Dis.*-Vol. 23(3). – P. 171- 176.
18. Ford AH. Flicker L., Singh U et al. (2016). Homocysteine, depression and cognitive function in older adults. *J. Affect Disord* Vol. 151:646–651.
19. Jiang S., Zhao R., Pan M. (2014). Associations of MTHFR and MTRR polymorphisms with serum lipid levels in Chinese hypertensive patients *Clin Appl Thromb Hemost*. Vol.20:400–10.
20. Shahzad K., Hai A., Ahmed A, Kizilbash N., Alruwaili J. (2016) A structured-based model for the decreased activity of Ala222Val and Glu429Ala Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) mutants *Bioinformation*. Vol.9:929–936.
21. Husemoen LL., Skaaby T., Jorgensen T. et al. (2014) MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification *Eur J Nutr*. Vol.53:1549–1559.
22. Yakub M., Moti N., Parveen S. et al. (2012) Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. *PloSOne*.; 7: e33222.
23. Jain M, Pandey P., Tiwary NK., Jain S. (2012). MTHFR C677T polymorphism is associated with hyperlipidemia in women with polycystic ovary syndrome *J Hum Reprod Sci.*; Vol.5:52–56.
24. Chen NY., Liu CW., Du L.L, Xiao LP., Ge L., Wang YY., et al. (2014) Enrichment of MTHFR 677 T in a Chinese long-lived cohort and its association with lipid modulation. *Lipids Health Dis*. vol; 13:104.
25. Мяловицька О.А., Небор Я.Я. (2018) Молекулярно-генетичні аспекти та роль гомоцистеїну у патогенезі ішемічного інсульту у осіб молодого віку (огляд літератури) // *Український вісник психоневрології*. Том 26, вилуск 4 (97).
26. Mialovytska O., Nebor Y. (2021). Analysis of the relationship of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C). and MTR (A2756G) genes polymorphism in the development of acute ischemic insult in the young patients group // *Georgian Medical News*. № 10 (319). – с 87-92.
27. Li P., Qin C. (2014) Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis *Gene*.;359–364.
28. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. (1993) Classification of subtype of acute ischemic Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. Vol. 24. – P. 35–41.

10. DETERMINATION OF PROSPECTIVE CLINICAL AND ORGANIZATIONAL APPROACHES TO THE IMPROVEMENT OF SECONDARY PREVENTION OF SKIN EPIDERMAL DYSPLASIA

Olena Oshyvalova

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРСПЕКТИВНИХ КЛІНІКО-ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ПІДХОДІВ ДО ВДОСКОНАЛЕННЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЕПІДЕРМАЛЬНИХ ДИСПЛАЗІЙ ШКІРИ

Олена Ошивалова

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Вступ

Рак шкіри – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань серед населення в різних країнах світу (Que, et al., 2018). Кількість випадків раку шкіри, подвоїлася за останні десятиліття. Відомо, що однією із небезпечних форм раку шкіри є плоскоклітинний рак шкіри (ПКРШ). Найвищий рівень захворюваності на ПКРШ фіксується серед населення Австралії, Нової Зеландії та США (Pereira, et al., 2015). Середньорічний темп приросту захворюваності на рак шкіри у світі становить близько 5% і може вважатися одним з найвищих серед усіх злоякісних пухлин. Прогнозні дані свідчать, що до 2040 р. глобальна кількість випадків раку шкіри досягне майже півмільйона. Кількість смертей, викликаних раком шкіри, зросте більш ніж на дві третини, майже до 100 тис. на рік (Cives, et al., 2020).

За уточненими даними Національного канцер-реєстру України, у 2020-2021р.р. встановлено достовірне ($p < 0,05$) зростання у чоловіків захворюваності на немеланомний рак шкіри (НМРШ) на 13,0%, а у жінок – на 13,6% (Rak v Ukraini, 2020-2021).

Незважаючи на візуальну доступність, питома вага запущених форм раку шкіри залишається високою. Так, за даними Національного канцер реєстру України, в 2022 році у 31 001 первинного хворого було виявлено пухлини візуальної локалізації, з них 22,1% – у занедбаному стані (3-4 стадії). Серед них були виявлені занедбаними злоякісні новоутворення таких візуальних локалізацій як губа (14,9%) та різних ділянок шкіри (2,1%) (Rak v Ukraini, 2021-2022).

Таким чином, проблема раку шкіри залишається актуальною в Україні і вимагає удосконалення організаційних форм здійснення профілактичних заходів, спрямованих на своєчасну діагностику та лікування, як передраку (актинічний кератоз – АК) так і ранніх форм раку шкіри (інтраепідермальна карцинома шкіри – ІЕКШ). Їх обґрунтування має здійснюватися на основі передових науково доведених стратегій та кращого міжнародного досвіду.

Мета дослідження полягала в обґрунтуванні застосування клініко-організаційного підходу до удосконалення профілактики епідермальних дисплазій шкіри (ЕДШ) шляхом

розробки клінічного алгоритму медичної допомоги пацієнтам з ЕДШ на основі процесного підходу із використанням положень міжнародних стандартів медичної допомоги.

Досягнення поставленої мети передбачало виконання наступних *завдань*:

1. Аналіз світового та вітчизняного досвіду організації вторинної профілактики ЕДШ.
2. Оптимізація вибору лікувальної медичної технології вторинної профілактики ЕДШ.
3. Клініко-економічне обґрунтування вибору медичної технології вторинної профілактики ЕДШ.
3. Обґрунтування та розробка алгоритмів прийняття клінічних рішень вторинної профілактики ЕДШ.

Результати дослідження

1. Аналіз світового та вітчизняного досвіду організації вторинної профілактики ЕДШ

Вважається, що ефективними методами профілактики ПКРШ є збір анамнезу і огляд шкіри. Необхідно отримати інформацію про вплив сонячного опромінення, починаючи з дитинства, професійного впливу ультрафіолету або канцерогенних хімікатів, попередньої променевої терапії та можливих причин імуносупресії (Qadir, 2016). Якщо пацієнт має в анамнезі рак шкіри, слід зазначити тип, місце розташування та терміни лікування. Загальний огляд шкіри – це єдиний тест скринінгу для ПКРШ (Qadir, 2016; Waldman & Schmuls, 2019).

Особливо серед пацієнтів, які раніше мали ПКРШ, скринінг необхідний для контролю рецидивів або персистенції пухлин і наявності нових уражень (Skin Cancer Screening, 2023). Існує 30-відсотковий ризик виникнення другої первинної ПКРШ протягом п'яти років після лікування першої пухлини (Szewczyk, et al., 2018). Оскільки приблизно 90% рецидивів та метастазів виникають протягом перших п'яти років після лікування, скринінг протягом цього періоду може бути достатнім (Okhovat, Beaulieu, Tsao, Halpern, Michaud, Shaykevich & Geller, 2018).

Відповідно до загальноприйнятих правил, пацієнти, які мають в анамнезі ПКРШ або мають фактори ризику розвитку раку шкіри, повинні проходити скринінг один або два рази на рік (Qadir, 2016; Waldman & Schmuls, 2019).

Більшість наукових робіт, які ми розглянемо нижче, здебільшого стосуються діагностичних або лікувальних аспектів профілактики ЕДШ: методи візуальної діагностики, апробація нових методів лікування, обґрунтування вимог до методів, які застосовуються для лікування.

Так, завдяки співпраці міждисциплінарних експертів Європейського дерматологічного форуму (EDF), Європейська асоціація дерматоонкології (EADO) та Європейської організації досліджень і лікування раку (EORTC) створено Настанову «Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline» з рекомендаціями щодо діагностики та ведення ПКРШ на основі критичного огляду літератури, існуючих керівних принципів та досвіду експертів (Stratigos, et al., 2020a; Stratigos, et al., 2020b). В документі розглядаються всі аспекти менеджменту ПКРШ: клінічної і гістологічної діагностики первинної пухлини, системного лікування первинних або метастатичних уражень. Для полегшення правильного ведення ПКРШ рекомендовано проводити біопсію або висічення і гістологічне підтвердження у всіх клінічно підозрілих ураженнях. Першою лінією лікування ПКРШ пропонується хірургічне висічення пухлини з гістопатологічним контролем країв висічення. В Настанові зазначається порівняльна характеристика ІЕКШ і АК. Рекомендації з профілактики також представлені, з метою допомоги постачальникам послуг охорони здоров'я в управлінні своїми пацієнтами відповідно до діючих стандартів догляду, що базуються на доказових даних (Stratigos, et al., 2020a; Stratigos, et al., 2020b). Рекомендується ретельний план

спостереження, який ґрунтується на оцінці ризику рецидивів, поширення метастазів або розвитку нових уражень.

Офіційне керівництво «Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines» (2016) було затверджене асоціаціями спеціалістів, які займаються лікуванням хворих на рак голови та шиї у Великій Британії. У даній роботі наводяться консенсусні рекомендації щодо лікування ПКРШ. Рекомендовано пацієнтів з високим ризиком ПКРШ лікувати із залученням членів мультидисциплінарної команди (МДК) з раку шкіри у складі спеціалістів вторинного рівня надання медичної допомоги (Newlands, et al., 2016).

У відповідності до «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) and the NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium®) Non-Melanoma Skin Cancers. These NCCN Guidelines® are currently available as Version 1.2018» (2018) при ураженні ПКРШ з низьким ризиком першою лінією терапії є широке (з відступом 4-6мм) висічення пухлини та оцінкою післяопераційного поля, при ураженні ПКРШ з високим ризиком першою лінією терапії є більш широке висічення пухлини з оцінкою країв резекції та картування периферичних лімфатичних вузлів (NCCN Guidelines, 2018).

Відповідно до «A Comparative Study Examining the Management of Bowen's Disease in the United Kingdom and Australia» (2015) як у Великій Британії, так і в Австралії, ІЕКШ виникає у людей старшого віку на ділянках, підданих впливу сонця, з особливою схильністю до шкіри обличчя та нижніх кінцівок. Хірургічне висічення було найпоширенішим методом лікування, а безліч нехірургічних методів лікування продемонстрували відсутність чіткого визначеного оптимального режиму лікування ІЕКШ (Morley, et al., 2015).

Згідно з результатами дослідження, 80% уражень ІЕКШ в Австралії були проліковані лікарями дерматологами, порівняно з лише 42% уражень у Великій Британії. 46% уражень ІЕКШ у Великій Британії були проліковані пластичними хірургами, порівняно з лише 17% уражень в Австралії. Близько 15% уражень ІЕКШ у Великій Британії були проліковані лікарями загальної практики (Morley, et al., 2015).

Дермоскопічне дослідження було зареєстровано у 69% випадках ІЕКШ у Великій Британії та 82% ураженнях в Австралії. Післяопераційне гістологічне дослідження становило 66% у когорті ІЕКШ у Великій Британії та 68% в австралійській когорті, що свідчить про перевагу хірургічного висічення пухлини як метода лікування в обох регіонах. Кюретаж використовували лише в 5% випадків ІЕКШ у Великій Британії, але не використовували в Австралії. Часткові (діагностичні) біопсії становили 34% у групі ІЕКШ у Великій Британії та 32% в австралійській групі (Morley, et al., 2015).

Експертами Британської асоціації дерматологів в 2017 році створено керівництво «British Association of Dermatologists'guidelines for the care of patient swith actinic keratosis 2017», яке полягає в наданні останніх доказових рекомендацій щодо ведення пацієнтів з АК. Документ містить оцінку всіх релевантних літературних даних до лютого 2016 року; рекомендації щодо вирішення важливих практичних клінічних питань, які стосуються точної діагностики та ефективного лікування; деякі економічні аспекти наслідків та наслідки для здоров'я; обговорення потенційних розробок і майбутніх напрямів досліджень. Керівництво включає рекомендації для практичного використання в клініці (Berker, et al., 2017).

У відповідності до Керівництва діагностика АК проводиться на підставі клінічних ознак, при необхідності диференційної діагностики з ПКРШ проводиться біопсія діагностична, медична допомога хворим АК повинна надаватися фахівцями МДК з раку шкіри (Berker, et al., 2017). Багато варіантів доступні для лікування АК. Основні критерії вибору медичної технології повинні бути орієнтовані на пацієнта: клінічні особливості ураження, косметичне навантаження, ефективність і тягар лікування, загроза еволюції АК в ПКРШ (Berker, et al., 2017).

Зазвичай фокальні деструктивні методи терапії, такі як кюретаж, кріотерапія або електродеструкція обмежуються лікуванням одиничних ураження АК. Для терапевтичної дії на «поле канцеризації» на шкірі переважно голови більш показано використання хіміопрепаратів або фотодинамічної терапії (Berker, et al., 2017).

У 2017 році в Нідерландах було проведено ретроспективне когортне дослідження щодо застосування методів діагностики, лікувальних медичних технологій у 1322 пацієнтів з АК (Noels, et al., 2019a). Дослідження базувалось на отриманні даних із трьох інформаційних джерел: популяційного когортного дослідження (Rotterdam Study), планових записів лікарів сімейної практики (Integrated Primary Care Information) та даних загальнонаціональних вимог до лікування (DRG Information System). За результатами дослідження з'ясувалось, що управління потоками пацієнтів здійснюється як лікарями сімейної практики так і лікарями – дерматологами без чіткого дотримання алгоритму скринінгу патології, підбору медичної технології в залежності від клінічної ситуації (Noels, et al., 2019b). Підґрунтям таких розбіжностей, на думку дослідників, слугує недостатній рівень досвіду та знань з боку лікарів сімейної практики та недостатня інформація про пацієнта у лікарів-дерматологів, а також відсутність спільного інструменту прийняття клінічних рішень (Noels, et al., 2019b).

Окрім цього, існує кілька інших стратегій, запропонованих для вдосконалення організації медичного обслуговування. До прикладу, Horn S.D. та його колеги обговорювали поліпшення клінічної практики (clinical practice improvement – CPI) як «багатовимірну методологію результатів, яка має безпосереднє застосування у клінічному лікуванні окремих пацієнтів» (Horn, Gassaway, Pentz, & James. 2010). CPI це підхід, який застосовують клініцисти з метою всебічного вивчення особливостей і складностей надання медичної допомоги. Метод CPI використовує команду, визначає мету, збирає дані, оцінює отримані результати, а потім на підставі отриманих результатів трансформує їх в практичні зміни. Завдяки цьому підходу було виявлено, що залучення керівників та лікарів є важливим аспектом для успішного впровадження корегувальних змін в процес медичного обслуговування (Horn, et al., 2012).

Європейською дерматологічною академією у 2008 році вперше в Європі було розроблено керівництво для клініцистів, яке включало алгоритм стандартизації та вдосконалення догляду за пацієнтами з АК (National Healthcare Quality and Disparities Report, 2018). В клінічних протоколах первинної медичної допомоги Великої Британії було вказано, що пацієнтів з підозрою на АК, ПКРШ слід скеровувати до дерматолога-консультанта у випадках важкої диференційної діагностики або при великих площах ураження шкіри (Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma, 2014; Savary, et al., 2019).

У відповідності до клінічних рекомендацій, лікування АК слід розглядати на індивідуальній основі відповідно до клінічних ознак, анамнезу хвороби. Рішення також повинно ґрунтуватись на порівняльній ефективності терапевтичного методу, доступності і вартості відповідних процедур для пацієнта, косметологічних переваг (таблиця 1) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Лікування, спрямоване на ураження, як правило, є першим підходом для одиничних уражень і включає вогнищеві абляційні процедури (Stockfleth, et al., 2015). Кріодеструкція із застосуванням рідкого азоту – це стандартний підхід першої лінії для лікування дискретних уражень, який навіть можна проводити в умовах первинної медичної допомоги. Повідомляється, що кріодеструкція це швидкий, недорогий підхід (Werner, et al., 2015), який має близько 70% клінічної ефективності вилікуваних АК (Noels, et al., 2019a). Побічні ефекти, пов'язані з кріодеструкцією, включають біль, почервоніння, набряки, пухирі та гіпопигментацію (Noels, et al., 2019b) (таблиця 1).

Лазерна терапія – це ще одне лікування, спрямоване на ураження, але є більш високо вартісним та вимагає більш спеціалізованої підготовки. Супутні побічні ефекти включають

біль, запалення, зміни пігментації шкіри та тривале загоєння (таблиця 1) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика методів лікування АК

Метод лікування	Клінічна ефективність	Рецидиви протягом року	Побічна дія
Кріохірургія (рідкий азот)	75–98%	1,2–50%	Біль, почервоніння, набряк, пухирі, рубці, гіпопігментація
Лазерна терапія	~ 90%	10–15%	Біль, запалення, зміна пігменту, рубці, тривале загоєння, еритема
Кюретаж / висічення / шейв біопсія	недокументована	недокументовано	біль, кровотеча, рубці
Інгонол мебутат	34,1–42,2% b	44,6–67,6% b	Еритема, запалення, лущення, кірочка
Топічний 5-FU	50%	55%	важкий дерматит, вторинне інфікування рани, свербіж, біль, виразка, рубці
Хімічний пілінг	~ 75%	25–35%	Біль, запалення, зміна пігменту, рубці
Диклофенак 3% гель	50–79%	недокументовано	свербіж, еритема, сухість шкіри
Топічна фотодинамічна терапія	70–90%	недокументовано	біль на місці застосування, світлочутливість, запалення після лікування
Іміквімод 5%	55–84%	10%	Еритема, свербіж, печіння, втома, нудота, грипоподібні симптоми, міалгія

На теперішній час немає досліджень із статистично підтвердженою ефективністю кюретажу або ексцизійної біопсії при АК, але обидва методи корисні завдяки можливості забору матеріалу на гістологічне дослідження при рецидивуючих формах АК з великим ризиком розвитку плоскоклітинного раку (Oshyvalova & Ziukov, 2019). У США, хірургічні методи лікування, в тому числі електродеструктивні, є кращим методом лікування АК за умови медичного страхування, де 75% пацієнтів лікуються шляхом локального висічення пухлини (Noels, et al., 2019a) (таблиця 1).

Останнім часом популярністю користується фотодинамічна терапія та локальне застосування цитостатичних препаратів. Ці неінвазивні методи вважаються альтернативними при лікуванні АК великих площ або з косметичних міркувань (Actinic (solar) keratosis, 2017; Goldenberg, 2017). Топічна терапія використовується для лікування як клінічно очевидних, так і субклінічних (не видимі або відчутні) АК. Актуальними препаратами, схваленими FDA у цій групі, є саліцилова кислота, 5-фторурацил, іміквімод, диклофенак (Healthcare Improvement Scotland, 2014; Goldenberg, 2017) та інгонол мебутат (Actinic (solar) keratosis, 2017).

Для фотодинамічної терапії (ФДТ) потрібно спеціальне джерело світла в поєднанні із застосуванням фотосенсибілізуючого крему, наприклад 5-амінолевуленової кислоти. Згідно результатів досліджень, ФДТ при АК ефективна до 91% та має хороший косметичний результат. Це може бути особливо корисно для поверхневих і зливних форм АК, але буде більш дорожче,

ніж у більшості інших методів лікування. Метод ФДТ має значення при численних вогнищах АК, або якщо вони знаходяться на ділянках з поганим загоєнням, таких як гомілки (Actinic (solar) keratosis, 2017; Savary, et al., 2019) (таблиця 1).

Аналіз призначень у Франції свідчить, що майже в 70% випадків поверхня ураження попередньо оброблялася рідким азотом лікарем загальної практики. Використовувані методи лікування були, в основному, лише кріотерапія (65%), комбінацією кріотерапії та місцевих методів лікування (14%), топічною терапією (11%), хірургічним шляхом (6%) та іншими (1%). Найбільш призначеними місцевими методами лікування були інгенол мебутат (64%), фторурацил (29%), метил-амінолевулінат (26%), іміквімод (14%) – та диклофенак (2%) (Savary, et al., 2019).

В Україні до теперішнього часу відсутні затверджені медико-технологічні документи з діагностики, лікування та профілактики АК, ІЕКШ, ПКРШ. Тому, незважаючи на значну кількість досліджень, в Україні не розроблено ефективної стратегії медичного менеджменту ЕДШ, яка б лягла в основу стандарту (настанови, уніфікованого клінічного протоколу) медичної допомоги цій категорії пацієнтів (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Розробка та впровадження універсальних підходів в управлінні потоками пацієнтів з ЕДШ дасть змогу отримати підтверджені випадки раку шкіри і знизити рівень хибно-позитивних випадків, а також узгодити дії фахівців первинного та спеціалізованого рівнів надання медичної допомоги шляхом визначення завдань для спеціалістів (лікарів) кожного із рівнів медичної допомоги у відповідності до посадових функцій (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

2. Оптимізація вибору лікувальної медичної технології вторинної профілактики ЕДШ

Організатори охорони здоров'я різних країн сходяться на думці, що необхідно впроваджувати нові підходи до ведення хронічних хвороб, так як діючі моделі не вирішують існуючі проблеми (Langberg, et al., 2019). Розповсюджена модель надання медичної допомоги в основному орієнтована на приборкання гострих станів і практично не відповідає потребам пацієнтів з хронічними захворюваннями. У відповідь на ці виклики в Європейському регіоні була запропонована нова стратегія – допомога, орієнтована на пацієнта. На думку її авторів, вона повинна забезпечувати комплексний підхід до лікування пацієнта, надаючи йому необхідний набір лікувальних, реабілітаційних та профілактичних послуг (Ishikawa, et al., 2013). На сьогоднішній день у багатьох промислово розвинених (Англія, Данія) країнах і країнах, що розвиваються (Сальвадор, Малайзія, Руанда, Таїланд та інші) концепція медичної допомоги, орієнтованої на хворого, вже інтегрована в системи охорони здоров'я. Вона покликана зменшити тягар хронічних хвороб і поліпшити якість життя осіб з хронічними формами захворювань (Langberg, et al., 2019).

На наш погляд, дана стратегія добре підходить для вирішення проблем ведення хворих з ЕДШ, в тому числі і пацієнтів з АК. АК як початкова фаза клінічного захворювання, яке схильне до злоякісної трансформації, є клінічним біомаркером поля канцеризації з субклінічними (невидимими) ушкодженнями, які потенційно пов'язані з ризиком прогресування в ІЕКШ та ПКРШ (Goldenberg, 2017).

Постійно зростаючий рівень первинної захворюваності на ПКРШ серед населення України має значний негативний вплив на якість життя хворих (Rak v Ukraini, 2020-2021; Rak v Ukraini, 2021-2022).

Крім того ПКРШ має великий соціально-економічний тягар. Таким чином, ефективна вторинна профілактика видимих пошкоджень АК і ІЕКШ як предикторів ПКРШ має вирішальне значення в обґрунтуванні мінімізації затрат і поліпшенні якості життя хворих (Goldenberg, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018). Проте, ураження АК і ІЕКШ, хоча і вважаються хронічним прогресуючим станом, часто залишаються без ефективного лікування (Goldenberg, 2017).

На теперішній час розрізняють декілька бар'єрів на шляху ефективного лікування АК, а саме: низька поінформованість, як пацієнтів так і лікарів, що до причин розвитку, клінічних проявів та можливих ускладнень захворювання; занепокоєння пацієнтів щодо косметичного ефекту лікування та побічних ефектів медичної технології; дотримання пацієнтом рекомендацій догляду за шкірою під час лікування; вартість медичної технології (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Із літературних джерел відомо, що і лікарі і пацієнти можуть мати недостатнє розуміння причин і клінічних проявів хвороби, не розуміючи потенційних наслідків не лікування (Nashan, et al., 2013; Ziukov & Oshyvalova, 2018). Таким чином, більшість пацієнтів не звертаються за медичною допомогою вчасно, а лікарі не надають належної уваги раннім проявам хвороби. Це пояснює, чому АК часто залишається недіагностованим і нелікованим (Kueder-Pajares, et al., 2018; Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Зрозуміло, що більшість пацієнтів, які мають ураження на відкритих ділянках шкіри, мають косметичні занепокоєння з приводу лікування, зокрема, що запропоноване лікування може призвести до поганого косметичного результату, який може бути постійним. Наприклад, гіпопигментація і утворення рубців відбувається відносно часто при кріотерапії, зокрема, з більш тривалим часом заморожування (> 20 с) (Kueder-Pajares, et al., 2018; Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Місцеві реакції шкіри, які пов'язані з побічним впливом лікування, можуть також являти собою стримуючий фактор для деяких пацієнтів, особливо при пошуку лікування рецидивуючих форм захворювання. Серед побічних ефектів лікування пухлин шкіри зустрічаються набряк, почервоніння, утворення рани та кірки, інколи вторинне інфікування (Ziukov & Oshyvalova, 2018). Вони можуть бути незручними і можуть привести до порушення повсякденної діяльності та соціального життя, особливо, якщо пошкодження знаходяться на відкритих ділянках шкіри (Ziukov & Oshyvalova, 2018). Деякі наукові повідомлення стосуються розвитку системних побічних ефектів при місцевій спрямованій терапії (Kueder-Pajares, et al., 2018).

В результаті цих несприятливих реакцій, які можуть бути тривалими, багато пацієнтів вважають, що важко дотримуватися режимів місцевого лікування, яке може тривати протягом 1-4 місяців, з можливими наслідками у вигляді зниження ефективності лікування (Shergill, et al., 2013). Недотримання рекомендацій негативно впливає не тільки на ефективність лікування (Foley, et al., 2016), а і потенційно збільшує ризик ПКРШ (Kueder-Pajares, et al., 2018).

Вартість медичної технології є ще одним потенційним бар'єром для лікування передраку та раку шкіри. У недавньому дослідженні, 58% лікарів в восьми країнах висловили заклопотаність з приводу непомірно високих витрат (пацієнти не в змозі дозволити собі лікування, бо витрати на лікування не відшкодовуються) на лікування поля канцеризації (Ziukov & Oshyvalova, 2018; Krensel, et al., 2021).

В даний час встановлено, якщо пацієнт отримує медичну допомогу в закладі охорони здоров'я, де акцент робиться на поліпшення відносин пацієнта з лікарем, в результаті покращується клінічна ефективність лікування і задоволеність пацієнтів при одночасному зниженні витрат на медичні технології (Ziukov & Oshyvalova, 2018; Langberg, et al., 2019).

На теперішній час існує безліч підходів лікування АК із застосуванням інноваційних технологій. Згідно міжнародних рекомендацій (Foley, et al., 2016; Ziukov & Oshyvalova, 2018) їх розподіляють на деструктивні (хірургічний метод, лазерна абляція, кюретаж, кріодеструкція, електрометоди) і терапевтичні (променева, фотодинамічна терапія, використання топічних ретиноїдів, цитостатиків) методи лікування.

За результатами наукових досліджень в США деструктивні методи лікування вважаються стандартом лікування одиничних епітеліальних пухлин шкіри (Burns, et al., 2022).

Спираючись на вище наведені наукові дані та враховуючи результати власних досліджень при виборі медичної лікувально-профілактичної технології нами було враховано особливості

типового профілю пацієнтів з ЕДШ, локалізація пухлини та її розміри, тривалість захворювання до початку лікування.

Згідно нашим спостереження, типовий профіль пацієнта з АК на момент виявлення це чоловік, віком $73,4 \pm 6,9$ роки, з терміном перебігу захворювання $5,3 \pm 1,1$ міс. і з діаметром пухлини $0,80 \pm 0,05$ см та переважною локалізацією на шкірі обличчя (47,3%) з 1,2 середньою кількістю уражень (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Типовий профіль пацієнта з ІЕКШ на момент виявлення це чоловік, віком $73,0 \pm 6,5$ роки, з терміном перебігу захворювання $5,7 \pm 0,9$ міс. і з діаметром пухлини $0,83 \pm 0,04$ см та переважною локалізацією на шкірі тулуба (41,9%) з 1,21 середньою кількістю уражень (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Типовий профіль пацієнта з ПКРШ на момент виявлення це також чоловік, віком $80,2 \pm 5,0$ роки, з терміном перебігу захворювання $5,9 \pm 2,6$ міс. і з діаметром пухлини $1,0 \pm 0,18$ см та переважною локалізацією на шкірі обличчя (37,8%) з середньою кількістю уражень 1,05 (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

При виборі лікувальної медичної технології ми керувались наступними вимогами:

- контрольований вплив на одиничне вогнище ураження;
- можливість кінцевої гістологічної верифікації пухлини;
- мінімальний вплив на здорові ділянки шкіри;
- виконання в один етап;
- достатній косметичний ефект;
- мінімальний набір протипоказів;
- нетривалий та контрольований перебіг після виконання медичної технології (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Таким вимогам відповідають деякі деструктивні методи лікування: хірургічний метод, лазерна абляція, електрометоди) (Goldenberg, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018). В нашому дослідженні в якості деструктивного методу лікування ми пропонували радіохірургічний метод (РХ), який викликає теплове руйнування тканини-мішені за допомогою електричного струму на частоті 0,5 МГц з мінімальним тепловим ушкодженням навколишніх тканин, даючи хороші естетичні результати (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

До переваг радіохірургічного методу відносяться:

- легкість та короткотривалість виконання;
- наявність тільки 1 протипоказу (електрокерування серцевим ритмом, наявність металевих клапанів серця);
- мінімальний вплив на здорові тканини, що забезпечує гарний косметичний ефект;
- отримання повного післяопераційного матеріалу для проведення кінцевої верифікації пухлини, тому не потребує попереднього біопсійного дослідження;
- пацієнт в післяопераційному періоді не потребує додаткового спеціального догляду;
- не потребує дороговартісного обладнання.

Всі хворі, які прийняли участь у дослідженні, отримали лікування (рис.1). Так РХ було запропоновано хворим з АК, ІЕКШ та ПКРШ при діаметрі пухлини до 1,5 см. Хірургічне лікування (ХМ) було запропоновано хворим з АК, ІЕКШ та ПКРШ з діаметром пухлини більше 1,5 см, при локалізацією на волосистій частині голови, кисті, ступні. Інші медичні технології були одиничними і представлені кріотерапією та лазерною абляцією (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Як видно із рис. 1 серед запропонованих методів лікування, переважали РХ та ХМ, із них: у хворих АК – РХ у 78,3% чоловіків та 74,4% жінок, ХМ – у 11,6% чоловіків і 10,3% жінок; у хворих ІЕКШ – РХ у 67,4% чоловіків і 75% жінок, ХМ – у 18,6% чоловіків і 10,7% жінок, у хворих ПКРШ – РХ у 54,8% чоловіків і 54,2% жінок (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

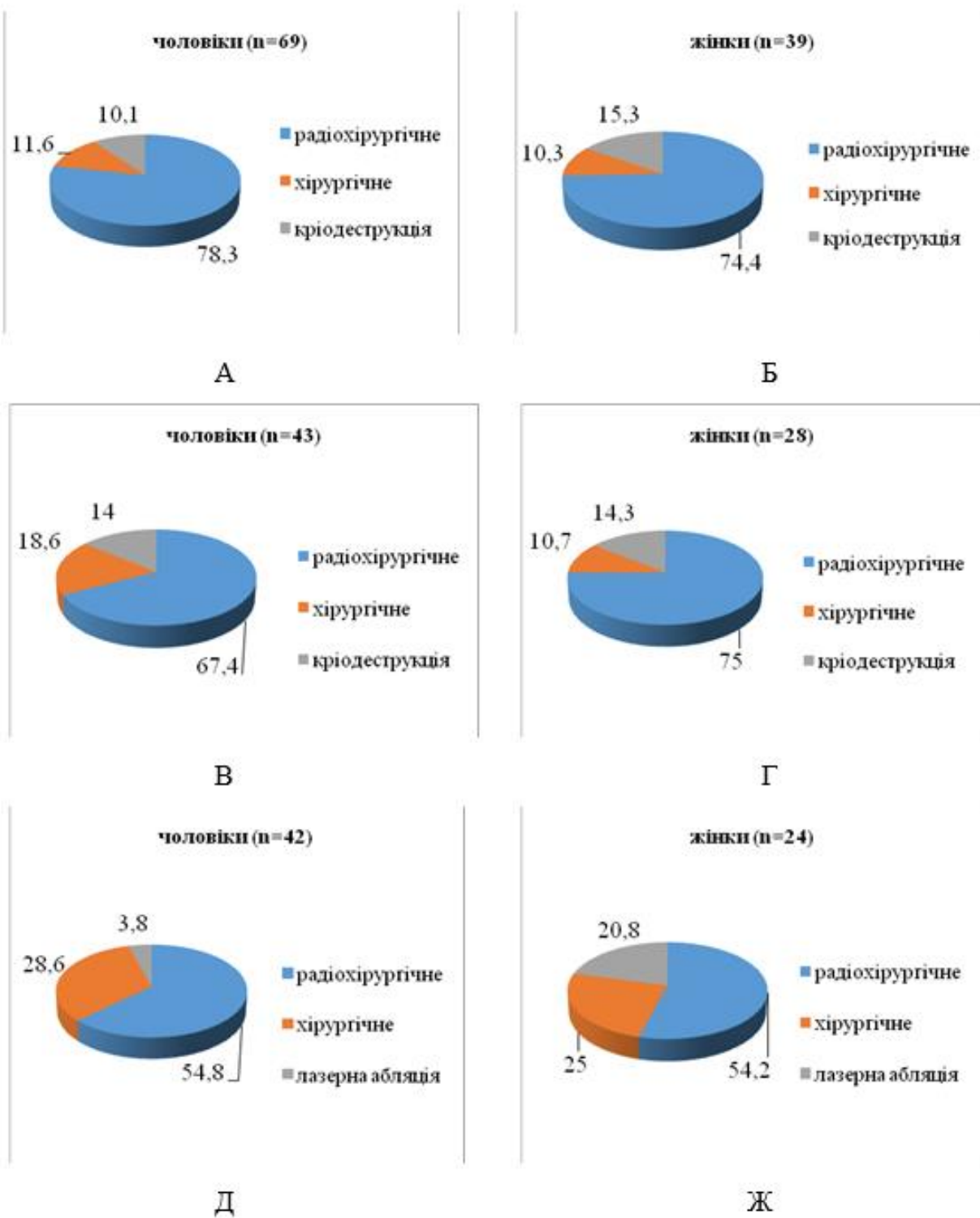


Рис. 1. Розподіл випадків АК, ІЕКШ та ПКРШ в залежності від застосованої медичної технології лікування (%): А – чоловіки з АК; Б – жінки з АК; В – чоловіки з ІЕКШ; Г – жінки з ІЕКШ; Д – чоловіки з ПКРШ; Ж – жінки з ПКРШ

У 245 хворих було виявлено 284 вогнища ураження шкіри, таким чином на 1 хворого ЕДШ реєструвалось в середньому 1,16 уражень шкіри. Розподіл вогнищ ураження, до яких було застосовано медичні технології, представлено в таблиці 2 (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Таблиця 2

Кількість вогнищ уражень у хворих АК, ІЕКШ і ПКРШ, до яких було застосовано лікувально-профілактичні технології

показник	ПКРШ			ІЕКШ			АК		
	чол. (n=42)	жін. (n=24)	всього (n=66)	чол. (n=43)	жін. (n=28)	всього (n=71)	чол. (n=69)	жін. (n=39)	всього (n=108)
Кількість уражень загальна	43	26	69	56	30	86	89	40	129
Кількість уражень на 1 пацієнта	1,02	1,08	1,05	1,3	1,07	1,2	1,3	1,03	1,2

Для оцінки клінічної ефективності запропонованої медичної технології ми враховували наявності ускладнень під час лікування (запалення, вторинне інфікування), несприятливий косметичний результат лікування (гіпопигментація, гіпертрофічний рубець) та рецидивування пухлини протягом першого року після застосування лікувально-профілактичної методики (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Необхідно відмітити, що у нашому дослідженні випадків ускладнень під час лікування (набряк, запалення, вторинне інфікування) не було зареєстровано, що свідчить про достатню увагу медичного персоналу до навчання пацієнта правил догляду в післяопераційний період, доступністю цих правил, дотриманням пацієнтом рекомендацій, ефективним динамічним супроводом хворого під час лікування (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Відсутність ускладнень під час лікування свідчить про партнерські відносини «пацієнт-лікар», високу прихильність пацієнтів до призначень лікаря і ефективний зворотній зв'язок, які ґрунтуються на достатньому інформуванні лікарем механізму дії медичної технології, очікуваного результату лікування і медичного супроводу (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

РХ медичну технологію виконував лікар-дерматовенеролог, після виконання РХ пацієнт здійснював контрольний візит до лікаря-дерматовенеролога 1 раз на тиждень до повної епітелізації рубця (в середньому 2-3 візити). ХМ втручання виконував лікар-хірург і пацієнт здійснював контрольні візити до лікаря-хірурга на 3, 7, 10, 12–14 дні після оперативного втручання, зняття швів відбувалось на 12-14 добу (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Післяопераційний період при застосуванні кріодеструкції та лазерної абляції проводився під контролем лікарів-дерматовенерологів, які виконували дані методи втручання, інших ЗОЗ приватної форми власності.

Результати розподілу отриманих клінічних результатів лікування пацієнтів досліджуваних груп РХ та ХМ протягом періода епітелізації рубця (запалення, вторинне інфікування), через 3 міс. (гіпертрофічний рубець, рецидив пухлини) та 1 рік (рецидив пухлини) після застосування медичної технології наведені у таблиці 3 (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

В нашому дослідженні, клінічний результат лікування АК і ІЕКШ був достовірно вищим при застосуванні РХ за рахунок відсутності рецидиву пухлини ($p=0,0001$ та $p=0,005$ відповідно) та нижчий рівень ускладнення у вигляді гіпертрофічного рубця ($p=0,005$ та $0,015$ відповідно).

У хворих на ПКРШ ми не спостерігали достовірних відмінностей між застосуванням РХ та ХМ, а саме: відсутній рецидив пухлини – $p=0,193$, гіпертрофічний рубець – $p=0,072$ (таблиця 3) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Таблиця 3

Порівняльна оцінка отриманих клінічних результатів лікування хворих з АК, ІЕКШ, ПКРШ радіохірургічним та хірургічним методом

Клінічний результат	Порівняльна оцінка отриманих клінічних результатів лікування								
	ПКРШ			ІЕКШ			АК		
	ХМ (n=22)	РХ (n=35)	критерій вірогідності Ст'юдента, р	ХМ (n=14)	РХ (n=62)	критерій вірогідності, Ст'юдента, р	ХМ (n=12)	РХ (n=104)	критерій вірогідності Ст'юдента, р
Запалення	-	1 2,9%	0,430	-	-	-	-	-	-
Вторинне інфікування	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гіпертрофічний рубець	4 18,2%	1 2,9%	0,072	2 14,3%	1 1,6%	0,005*	2 16,7%	2 1,9%	0,015*
Відсутній рецидив пухлини	20 90,9%	35 100%	0,193	13 88,9%	62 100%	0,0001*	12 100%	104 100%	0,005*
Наявний рецидив пухлини	1 9,1%	-		-	-		1 8,3%	-	

Примітка: * – $p<0,05$.

В якості індикатора ефективності використання лікувально-профілактичної технології ми використали оцінку змін ЯЖП до та після лікування з використанням опитувальника DLQI (дерматологічного індекса якості життя), який є затвердженим опитувальником для загальної дерматологічної оцінки ЯЖ у дорослих хворих. Він складається із 10 запитань, кожен оцінюється від 0 до 3 балів, отримуючи максимум 30 балів. Чим вище показник, тим більше вплив дерматологічної патології на ЯЖП. Для інтерпретації результатів використовували наступну шкалу: оцінка 0–1 бал не вказує жодного ефекту захворювання на якість життя пацієнта; оцінка 2–5 балів показує незначний ефект, 6–10 балів – помірний ефект, 11–20 балів – дуже значний ефект і 21–30 балів – надзвичайно значний вплив захворювання на ЯЖП (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Серед хворих ІЕКШ, яким було запропоновано РХ лікування середній показник DLQI до лікування склав $4,8\pm0,3$ бали, що відповідає незначному рівню впливу патології на якість життя хворих. Серед хворих ПКРШ та АК, яким було запропоновано РХ, середній показник DLQI склав $8,4\pm0,4$ бали та $8,4\pm0,2$ бали відповідно, що відповідає помірному впливу патології шкіри на ЯЖП (таблиця 4) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Через 3 місяці після лікування ми вивчали короткостроковий рівень задоволеності пацієнтів застосованою медичною технологією. Так, середній показник DLQI у хворих АК, ІЕКШ та ПКРШ, яким було запропоновано РХ лікування, склав $0,06\pm0,01$ бали, $0,12\pm0,03$ бали та $0,75\pm0,04$ бали відповідно і достовірно ($p=0,0001$) відрізнявся від середнього показника DLQI

відповідної групи хворих до лікування, що вказує на задоволеність пацієнтів результатом запропонованої лікувально-профілактичної технології (таблиця 4) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Середні показники DLQI через 3 міс. після лікування хворих АК, ІЕКШ і ПКРШ, яким було запропоновано ХМ лікування патології шкіри, також достовірно ($p=0,0001$) відрізнявся від середнього показника DLQI до лікування, що вказує на задоволеність пацієнтів результатом запропонованої лікувально-профілактичної технології. Крім цього, показники DLQI після застосування ХМ достовірно не відрізнялись від середніх показників DLQI після застосування РХ ($p\leq 0,05$) (таблиця 4) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Таблиця 4

Показники дерматологічного індексу якості життя (DLQI) у хворих АК, ІЕКШ, ПКРШ до лікування та через 3 міс. після лікування

Групи хворих	Метод лікування	DLQI, бали		
		до лікування	через 3 міс. після лікування	вірогідність різниці показників, р
АК (n=129)	РХ (n=104)	8,4±0,4	0,06±0,01	p=0,0001*
	ХМ (n=12)	8,3±0,2	0,05±0,03	p=0,0001*
ІЕКШ (n=86)	РХ (n=62)	4,8±0,3	0,12±0,03	p=0,0001*
	ХМ (n=14)	4,7±0,4	0,13±0,03	p=0,0001*
ПКРШ (n=69)	РХ (n=35)	8,4±0,2	0,75±0,04	p=0,0001*
	ХМ (n=22)	8,2±0,3	0,72±0,03	p=0,0001*

Примітка: * – $p<0,05$.

Через рік після лікування показник DLQI склав 0 балів у всіх хворих АК, ІЕКШ і ПКРШ, яким було запропоновано хірургічну та радіохірургічну методики лікування, що свідчить про високу довгострокову задоволеність пацієнтів терапією (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

3. Клініко-економічна оцінка радіохірургічного методу, як медичної технології вторинної профілактики ЕДШ

Ефективне управління охороною здоров'я характеризується зміщенням пріоритетів від економії витрат на надання медичної допомоги до розробки та впровадження найбільш ефективних способів розподілу ресурсів. Такий розподіл повинен здійснюватися на основі оцінки медичних технологій та передбачає проведення порівняння клінічної ефективності і безпечності нових медичних технологій, а також оцінку можливості їх використання в умовах реальної практики та існуючого фінансування (Beltz & Yee, 2014; Ziukov & Oshyvalova, 2018). Питання про те, чи відповідає вартість медичного втручання його цінності при певних можливостях економіки держави стає абсолютно важливим у визначенні пріоритетів розподілу обмежених ресурсів системи охорони здоров'я (Porzsolt & Luis, 2017). Однією із важливих складових якості медичної допомоги вважається раціональність витрачання ресурсів для досягнення еквівалентного результату. Оцінити цей показник можна з використанням методології клініко-економічного аналізу (КЕА), який забезпечує як якісну, так і кількісну оцінку різних медичних технологій, дозволяючи тим самим здійснити вибір на користь найбільш ефективних і найменш затратних методів лікування (Porzsolt & Luis, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018).

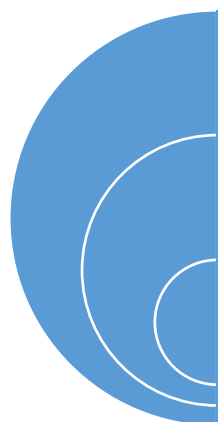
Економічна оцінка в системі охорони здоров'я є способом визначення грошової вартості різних технологій, які застосовуються в галузі, для вичерпного аналізу альтернативних методів лікування (Porzsolt & Luis, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018). Якими б не були існуючі

альтернативи, всі мінімальні витрати, пов'язані із застосуванням кожного з можливих методів лікування конкретного захворювання, повинні бути розглянуті і співвіднесені з їх позитивними потенційними результатами. Особливо актуально проведення КЕА для нових високотехнологічних методів лікування хворих (Porzsolt & Luis, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Згідно із Законом України від 06.04.2017 № 2002-VIII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я», введено дефініцію «послуга з медичного обслуговування населення (медична послуга)» (Zakon Ukrainy, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018). Проведення КЕА ґрунтується на аналізі ефективності витрат на медичні послуги з профілактики, діагностики, лікування захворювання та реабілітації, які мають самостійне закінчене значення і певну вартість (Ziukov & Oshyvalova, 2018). Прийнято виділяти і враховувати прямі та непрямі витрати на послуги. Прямі витрати в свою чергу представлені: вартістю досліджень, лікарських засобів, роботи персоналу, ліжко-дня, використання санітарного транспорту, харчування, сервісних послуг. До непрямих витрат відносять: витрати на оплату днів непрацездатності, витрати робочого часу персоналу з догляду, соціальних служб (Porzsolt & Luis, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018).

В той же час, при проведенні КЕА враховуються звичні клініцистам критерії оцінки результатів лікування, до яких також можна віднести аналіз частоти ускладнень, зміни якості життя пацієнтів (Porzsolt & Luis, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018).

В нашому дослідженні, проведення КЕА включало визначення прямих витрат на лікування хворого з АК. Розрахунки були зроблені на основі «Методики розрахунку вартості послуг у державних та комунальних закладах охорони здоров'я», яка впроваджується в ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС з 2007 року (Ziukov & Oshyvalova, 2018). КЕА здійснювався на підставі розрахунку для кожного деструктивного метода лікування: СЕА (cost effectiveness analysis) – співвідношення витрати – ефективність (показує витрати, що припадають на одиницю ефективності) або показник приросту ефективності витрат; СМА (cost-minimization analysis) – показник різниці витрат; СОІ (cost of illness) – показник «вартості хвороби»; DC (direct costs) – прямі витрати; IC (indirect costs) – непрямі витрати; Ef (efficiency) – ефективність лікування (за даний показник приймалося значення = 100% – несприятливі ефекти (частота ускладнень під час лікування, рецидив пухлини) (рис. 2) (Porzsolt & Luis, 2017; Ziukov & Oshyvalova, 2018).



витрати-ефективність	• $CEA = (DC + IC) / Ef$
мінімізація витрат	• $CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$
вартість хвороби	• $COI = DC + IC$

Рис. 2. Варіанти клініко-економічного аналізу

Проведення КЕА передбачає визначення витрат на клінічний випадок захворювання. Згідно затвердженого у закладі ЛПМД діагностично-лікувальний алгоритм ведення клінічного випадку АК, або ІЕКШ, або ПКРШ включає набір послуг: первинної і повторної консультації лікаря-дерматовенеролога, дерматоскопії, при необхідності консультації лікаря-хірурга, видалення пухлини РХ чи ХМ, перев'язок, гістологічного дослідження операційного матеріалу (таблиця 5) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Згідно із даними таблиці 5, відшкодування вартості медичних послуг на лікування 1 ураження АК, ІЕКШ, ПКРШ радіохірургічним методом у 2 рази менша, ніж хірургічним методом, а лікування рецидиву пухлини РХ у 2,2 рази менша ніж ХМ.

Таблиця 5

Перелік медичних послуг на лікування клінічного випадку з 1 ураженням АК, ІЕКШ, ПКРШ та відшкодування її вартості

Медична послуга	Медичні послуги при окремих видах лікування:			
	ХМ		РХ	
	кількість	вартість (грн.)	кількість	вартість (грн.)
Первинне видалення пухлини				
Консультація лікаря дерматовенеролога (первинна, повторна)	2	286,63	2	286,63
Консультація лікаря хірурга (первинна, повторна)	2	209,96	-	-
Дерматоскопічне дослідження	1	65,02	1	65,02
Висічення пухлини шкіри	1	345,69	1	126,35
Перев'язка	4	594,44	2	198,76
Патогістологічне дослідження операційного матеріалу І категорії	1	113,77	1	113,77
Всього	11	1615,51	7	790,53
При виявленні рецидиву пухлини				
Консультація лікаря дерматовенеролога (повторна)	2	248,72	1	124,36
Консультація лікаря хірурга (повторна)	1	91,46	-	-
Дерматоскопічне дослідження	1	65,02	1	65,02
Висічення пухлини шкіри	1	345,69	1	54,58
Перев'язка	3	148,61	1	99,38
Патогістологічне дослідження операційного матеріалу І категорії	1	113,77	1	113,77
Всього	9	1013,27	5	457,11

Відшкодування вартості вказаного переліку послуг базувалось на розрахунках прямих витрат: на оплату праці виконавців медичних послуг (лікаря, сестри медичної, сестри медичної молодшої), на витратні матеріали та лікарські засоби (дезінфікуючі засоби, перев'язувальний

матеріал, лікарські засоби та інше), амортизацію медичного обладнання, яке було задіяне у виконанні кожної медичної послуги (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Для подальшого проведення КЕА калькуляцію відшкодування витрат на лікування 1 хворого з АК, ІЕКШ, ПКРШ представлено з урахуванням середньої кількості уражень шкіри та середньої тривалості одного випадку тимчасової непрацездатності (таблиця 6). В нашому дослідженні після застосування ХМ лікування ІЕКШ, ПКРШ 7 хворих перебували на листку тимчасової непрацездатності сумарно 24 дні, середній показник тимчасової непрацездатності склав – 3,4 дні (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Таблиця 6

Калькуляція відшкодування витрат на лікування 1 хворого з АК, ІЕКШ, ПКРШ

Показник	ХМ	РХ
1.Прямі витрати на первинне видалення пухлини (DC)		
Середня кількість уражень шкіри у 1 хворого	1,16	1,16
Відшкодування вартості лікування 1 ураження (грн.)	1 615,51	790,53
Відшкодування вартості лікування 1 хворого (грн.)	1 874,00	917,01
2. Прямі витрати на видалення рецидиву пухлини (DC)		
Кількість уражень шкіри у 1 хворого	1	-
Відшкодування вартості лікування 1 ураження (грн.)	1 013,27	-
Відшкодування вартості лікування 1 хворого (грн.)	1 013,27	-
2.Непрямі витрати (IC)		
Середня тривалість 1 випадку тимчасової непрацездатності (кількість днів)	3,4	-
Середня вартість 1 дня тимчасової непрацездатності (грн.)	341,48	-
Загальна вартість 1 випадку тимчасової непрацездатності (грн.)	1 161,03	-

Прямі витрати на відшкодування вартості первинного лікування 1 хворого з АК, ІЕКШ, ПКРШ радіохірургічним методом склали 917,01 грн., що у 2,04 рази нижче ніж лікування 1 хворого з АК, ІЕКШ, ПКРШ хірургічним методом (1 874,00 грн.). У зв'язку із відсутністю рецидивів пухлини після РХ лікування, у нашому дослідженні прямі витрати на відшкодування вартості видалення 1 рецидиву пухлини (ІЕКШ, ПКРШ) після ХМ лікування склали 1 013,27 грн. Непрямі витрати на 1 випадок тимчасової непрацездатності мали місце тільки після застосування ХМ лікування ІЕКШ, ПКРШ і склали 1 161,03 грн. (таблиця 6) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

У групі пацієнтів з використанням РХ показник Ef склав 100%, в групі пацієнтів із ХМ даний показник був нижчим і склав 91,9% (рис. 3) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

При розрахунку основних показників КЕА деструктивних методів лікування АК, ІЕКШ, ПКРШ встановлено, що показник приросту ефективності витрат (СЕА) згідно аналізу «витрати-ефективність» був нижчим при лікуванні РХ (9,17 грн.) в порівнянні із ХМ (44,05 грн.) у 4,8 рази. Показник «вартості хвороби» (СОІ) при лікуванні ХМ склав 4048,3 грн., а при РХ лікуванні був нижчим у 4,4 рази і склав 917,04 грн.

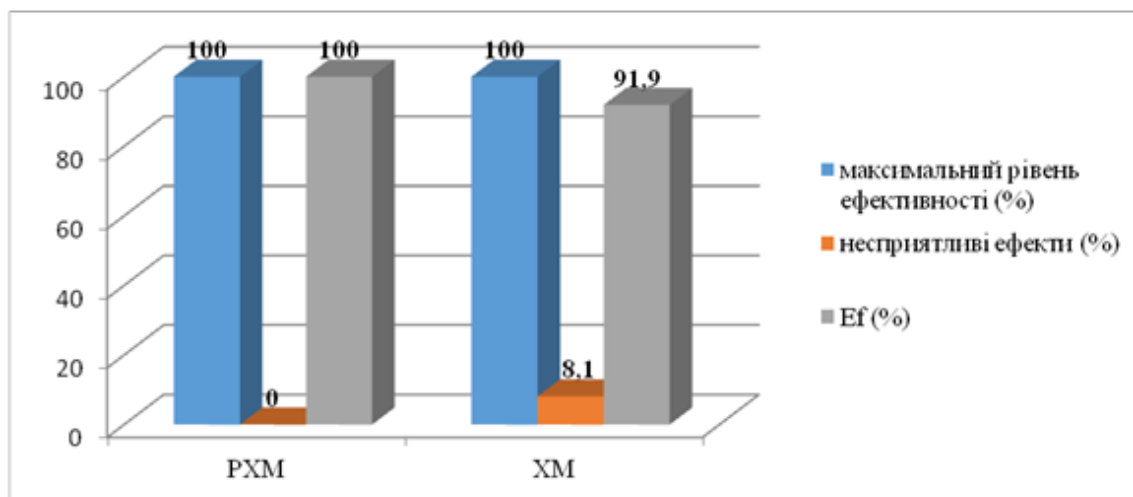


Рис. 3. Рівень клінічної ефективності PX та XM лікування АК, ІЕКШ, ПКРШ.

Відповідно показник різниці витрат (CMA) згідно аналізу «мінімізації» витрат склав – 3131,26 грн. при PX лікування (таблиця 7) (Ziukov & Oshyvalova, 2018).

Таблиця 7

Розрахунок основних показників клініко-економічного аналізу деструктивних методів лікування АК, ІЕКШ, ПКРШ

Показник		XM	PX
Ефективності лікування	Ef	91,9%	100%
Аналіз «вартість хвороби» (грн.)	COI	4048,3	917,04
Аналіз «мінімізації витрат» (грн.)	CMA		-3131,26
Аналіз «витрати-ефективність» (грн.)	CEA	44,05	9,17

4. Обґрунтування та розробка алгоритмів прийняття клінічних рішень вторинної профілактики ЕДШ

Аналіз наукової літератури надає змогу виділити низку критеріїв, що вже достатньо викристалізувались, для побудови алгоритму медичної допомоги пацієнтам з ЕДШ, а саме:

- перелік патології, яку планується враховувати при проведенні заходів профілактики раку шкіри (впливає на якість життя, знижує життє- та працездатність особи);
- наявність доступних і достовірних методів діагностики патології, обґрунтування обсягу досліджень;
- існування методів ефективного лікування визначеної патології;
- оцінювання ефективності системи динамічного спостереження за пацієнтами;
- забезпечення підготовки персоналу.

З огляду на вище зазначене обґрунтування складових алгоритму, нами було створено клінічний алгоритм медичної допомоги (далі – КАМД) пацієнтам з ЕДШ (рис. 4-7) та проаналізовано рух пацієнтів у відповідності до цього алгоритму протягом 2014 р. – I пів. 2019 р. (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

У відповідності до КАМД всі особи, які звернулись за медичною допомогою вперше в поточному році, виконуються заходи **скринінгового етапу** (рис. 4) алгоритму, а саме:

- первинний огляд пацієнта з метою виявлення візуальних форм раку та попередників раку шкіри;
- визначення індивідуального ризику розвитку раку шкіри з інформуванням пацієнта; визначення необхідності подальшого обстеження у фахівців вторинного рівня надання медичної допомоги (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

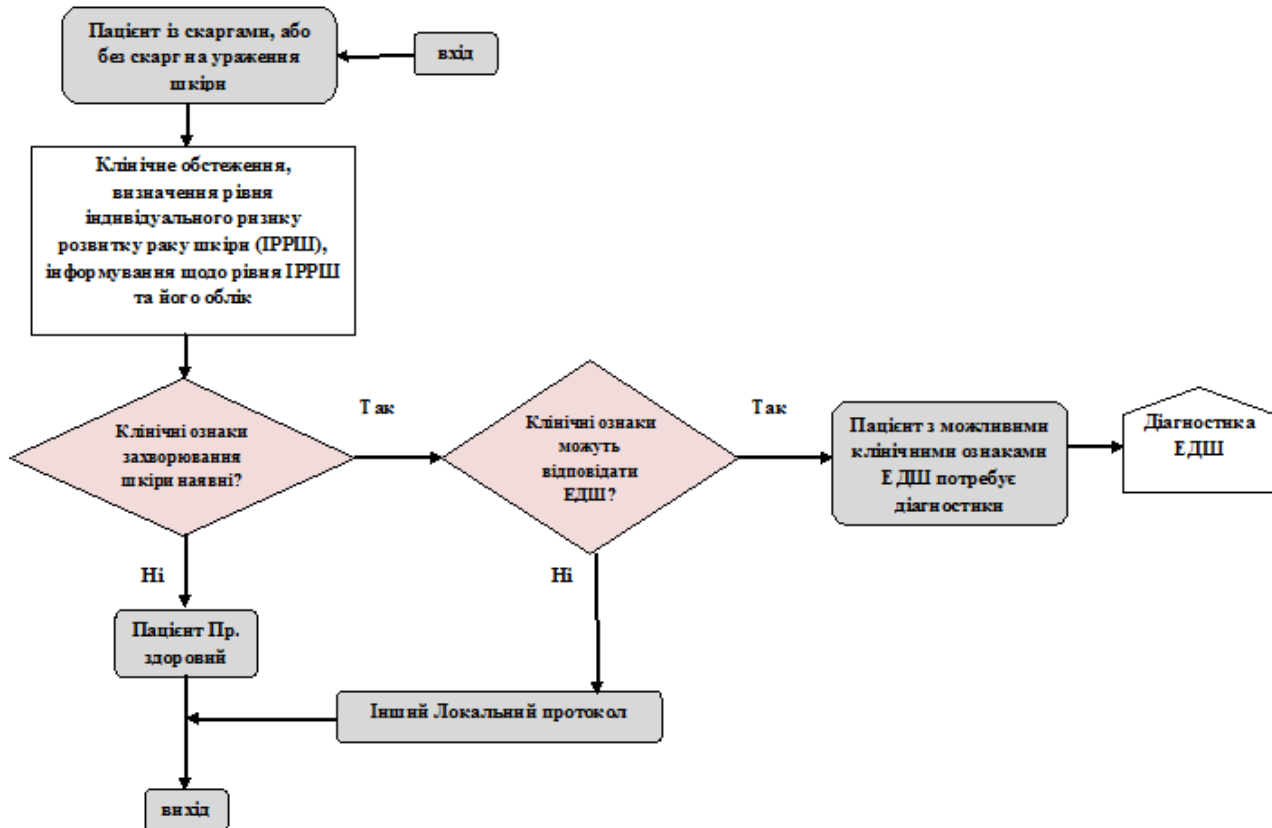


Рис. 4. Скринінговий етап медичної допомоги пацієнтам з ЕДШ

Протягом 2014 р. – I пів. 2019 р. в ДНУ отримали медичну допомогу 264 146 осіб, із них 2205 (0,83%) осіб були оглянуті у зв'язку із підозрою на ЕДШ (таблиця 8). Враховуючі дані наукової літератури, що первинне звернення пацієнтів із захворюваннями шкіри складає близько 4,7% від загальної кількості звернень до лікаря за рік, то у нашому дослідженні пацієнти з підозрою на ЕДШ склали близько 1/6 від всіх причин звернень (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Первинний огляд пацієнта з метою виявлення візуальних форм раку та попередників раку шкіри, у відповідності до діючих нормативно-правових актів повинен виконувати лікар первинного контакту – лікар-терапевт дільничний або лікар загальної практики, а також лікар-хірург і лікар-дерматовенеролог.

Лікарі інших спеціальностей, наприклад отоларингологи, онкологи, урологи, акушери-гінекологи і стоматологи, при проведенні огляду відповідних ділянок шкіри або видимих слизових оболонок повинні також проявляти онконастороженість та при підозрі на передрак або рак шкіри направляти пацієнта до лікаря-дерматовенеролога для проведення диференційної діагностики (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Таблиця 8

Кількість осіб, які пройшли обстеження і яким було вперше встановлено ЕДШ та отримали лікування протягом 2014 р. – I півріччя 2019 р. (за результатами власних досліджень)

№ з/п	спеціалісти	оглянуто осіб з підозрою на ЕДШ						всього оглянуто лікарями відповідної спеціальності	
		2014 рік	2015 рік	2016 рік	2017 рік	2018 рік	I пів. 2019 року	абс.	%
1	лікар-дерматовенеролог	236	247	333	467	537	241	2061	93,5
2	лікар-хірург	13	20	15	10	19	7	84	3,8
3	лікар-онколог	3	4	10	7	4	4	32	1,5
4	лікар-терапевт дільничний	6	4	5	3	4	2	24	1,1
5	лікар-отоларинголог	0	0	0	1	1	0	2	0,05
6	лікар-уролог	0	1	1	0	0	0	2	0,05
Всього оглянуто осіб з підозрою на ЕДШ		258	276	364	488	565	254	2205	100
№ з/п	типи ЕДШ (код МКХ-10)	виявлено осіб з вперше встановленою ЕДШ						всього осіб з вперше встановленою ЕДШ	
		2014 рік	2015 рік	2016 рік	2017 рік	2018 рік	I пів. 2019 року	абс.	%
1	Актинічний кератоз (L57.0)	5	23	46	28	35	19	156	57,4
2	Інтраепідермальна карцинома шкіри (D 04)	13	14	11	8	15	7	68	25
3	Інвазивна форма плоскоклітинного раку шкіри (C 44)	3	7	12	9	14	3	48	17,6
Всього осіб з вперше встановленою ЕДШ		21	44	69	45	64	29	272	100
Частка осіб з вперше встановленою ЕДШ від оглянутих осіб з підозрою на ЕДШ (%)		8,1	15,9	19	9,2	11,3	11,4	12,3	
№ з/п	отримали лікування	осіб з вперше встановленою ЕДШ						всього осіб з вперше встановленою ЕДШ, які отримали лікування у лікаря відповідної спеціальності	
		2014 рік	2015 рік	2016 рік	2017 рік	2018 рік	I пів. 2019 року	абс.	%
1	у лікаря-дерматовенеролога	17	41	60	42	58	28	246	90,4
2	у лікаря-хірурга	3	3	9	1	6	1	23	8,6
3	у лікаря-радіолога	1	0	0	2	0	0	3	1

В нашому дослідженні потоки пацієнтів з підозрою на ЕДШ формувались в залежності від причини звернення за медичною допомогою та спеціальності лікаря, у якого пацієнт перебував на прийомі. Отримані в ході дослідження та наведені в таблиці дані свідчать, що переважну більшість пацієнтів, у яких було виявлено підозру на ЕДШ, отримували медичну допомогу у лікаря-дерматовенеролога (2061 осіб – 93,5% від загальної кількості пацієнтів з підозрою на ЕДШ) і лікаря-хірурга (84 осіб – 3,8%) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Меншість склали пацієнти, які знаходились на прийомі у лікаря-онколога (32 осіб – 1,5%) і лікаря-терапевта дільничного (24 осіб – 1,1%). Одиначні випадки склали у лікаря-отоларинголога і лікаря уролога (по 2 осіб – 0,05% відповідно) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

В подальшому для виконання діагностичної частини алгоритму (*етап діагностики*) 2205 осіб (рис.5) були оглянуті лікарем-дерматовенерологом. Якщо пацієнт первинно звернувся до лікаря-дерматовенеролога, то діагностичний етап алгоритму розгортався автоматично при наявності у пацієнта клінічних ознак ураження шкіри (2061 осіб – 93,5%) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

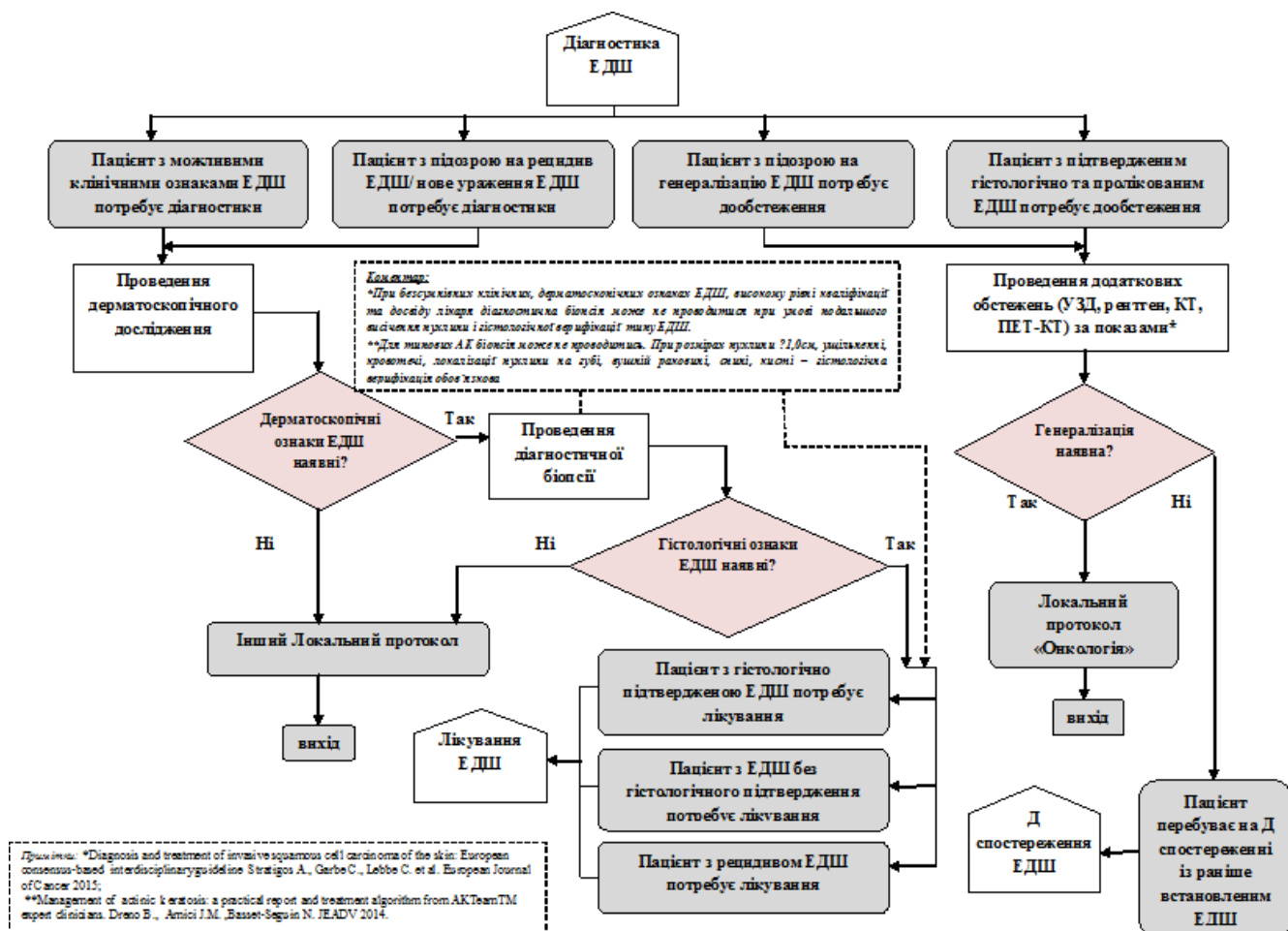


Рис. 5. Діагностичний етап медичної допомоги пацієнтам з ЕДШ

Завданнями діагностичного етапу при первинному зверненні пацієнта були:

- визначення дерматоскопічних ознак новоутворення шкіри; попередня гістологічна верифікація пухлини;
- визначення необхідності подальшого лікування.

Якщо пацієнт уже перебуває під Д спостереженням із раніше встановленим ураженням ЕДШ, то завданнями діагностичного етапу повинні бути:

- огляд пацієнта з метою виявлення ознак рецидиву пухлини, появи нових уражень;
- проведення планового додаткового обстеження (при інвазивній формі плоско клітинного раку);
- проведення додаткового обстеження з метою виявлення генералізації захворювання.

За результатами дерматоскопічного дослідження, яке було проведено всім 100% пацієнтам з підозрою на ЕДШ, переважна більшість пацієнтів мали дерматоскопічні ознаки інших захворювань шкіри (1261 особи – 57,2% від загальної кількості обстеженого контингенту), а 658 осіб (29,8%) були практично здоровими і отримали рекомендації по догляду за шкірою. В подальшому щодо 286 осіб (13%) було продовжено діагностичні заходи і 14 пацієнтам (0,63%) було проведено діагностичну біопсію, за результатами якої у 10 пацієнтів (0,45%) діагноз ЕДШ не підтвердився (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Всі пацієнти з підтвердженою дерматоскопічно чи біопсією підозрою на ЕДШ (272 осіб) мали гістологічне післяопераційне підтвердження з верифікацією клінічної форми ЕДШ, глибини інвазії, ступеню дисплазії, чистоти краю резекції. Такий алгоритм дій був обумовлений декількома причинами: високою кваліфікацією та практичним досвідом фахівців, перевагою одиничних елементів ураження шкіри, можливості застосування в подальшому лікувальної медичної технології, яка дозволяла проведення післяопераційного гістологічного дослідження. У цих випадках дії лікаря-дерматовенеролога не суперечили міжнародним рекомендаціям (Savary, et al., 2019; Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Таким чином, лікування потребувало 272 осіб (12,3% від загальної кількості обстеженого контингенту) з клінічними і дерматоскопічними ознаками ЕДШ. Завдання *лікувального етапу* (рис. 6) при первинній пухлині:

- вибір та виконання медичної лікувальної технології в залежності;
- кінцева гістологічна верифікація пухлини;
- за результатом гістологічного дослідження, визначення необхідності додаткового обстеження з метою виключення генералізації захворювання (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Лікарем-дерматовенерологом проводився вибір лікувальної медичної технології з урахуванням характеру ураження (одиничне чи множинне, по типу «поля канцеризації»), розміру та локалізації пухлини (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Спираючись на попередні наші дослідження щодо клініко-економічної ефективності методів лікування пухлин шкіри та враховуючи клінічні особливості пухлини, лікарем-дерматовенерологом в переважній більшості випадків (246 осіб – 90,4%) було запропоновано фокальний деструктивний метод лікування (радіохірургічне висічення пухлини), яке виконувалось лікарем-дерматовенерологом (таблиця 8). (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

У лікаря-хірурга отримали лікування 23 пацієнта (8,6%) шляхом хірургічного висічення пухлини і 3 пацієнта (1%) отримали лікування у лікаря- радіолога (брахітерапія) (таблиця 8) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

За результатами післяопераційного гістологічного дослідження всім пацієнтам з ЕДШ було запропоновано програму динамічного спостереження (*етап Д спостереження*) в залежності від типу пухлини (рис. 7) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Так, 156 (57,4%) пацієнтам з АК було запропоновано огляд шкірних покривів та дерматоскопічне дослідження у лікаря-дерматовенеролога протягом 3 років не менш як 2 рази на рік. 68 (25%) пацієнтів з ІЕКШ (SCCis) підлягали динамічному спостереженню у лікаря – дерматовенеролога протягом 5 років. Група пацієнтів із 48 осіб (17,6%) з ПКРШ (cSCC) окрім позитивного динамічного спостереження потребувала додаткового обстеження

(ультразвукового, рентгенологічного) з метою виявлення ознак генералізації захворювання не рідше 1 разу на рік (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

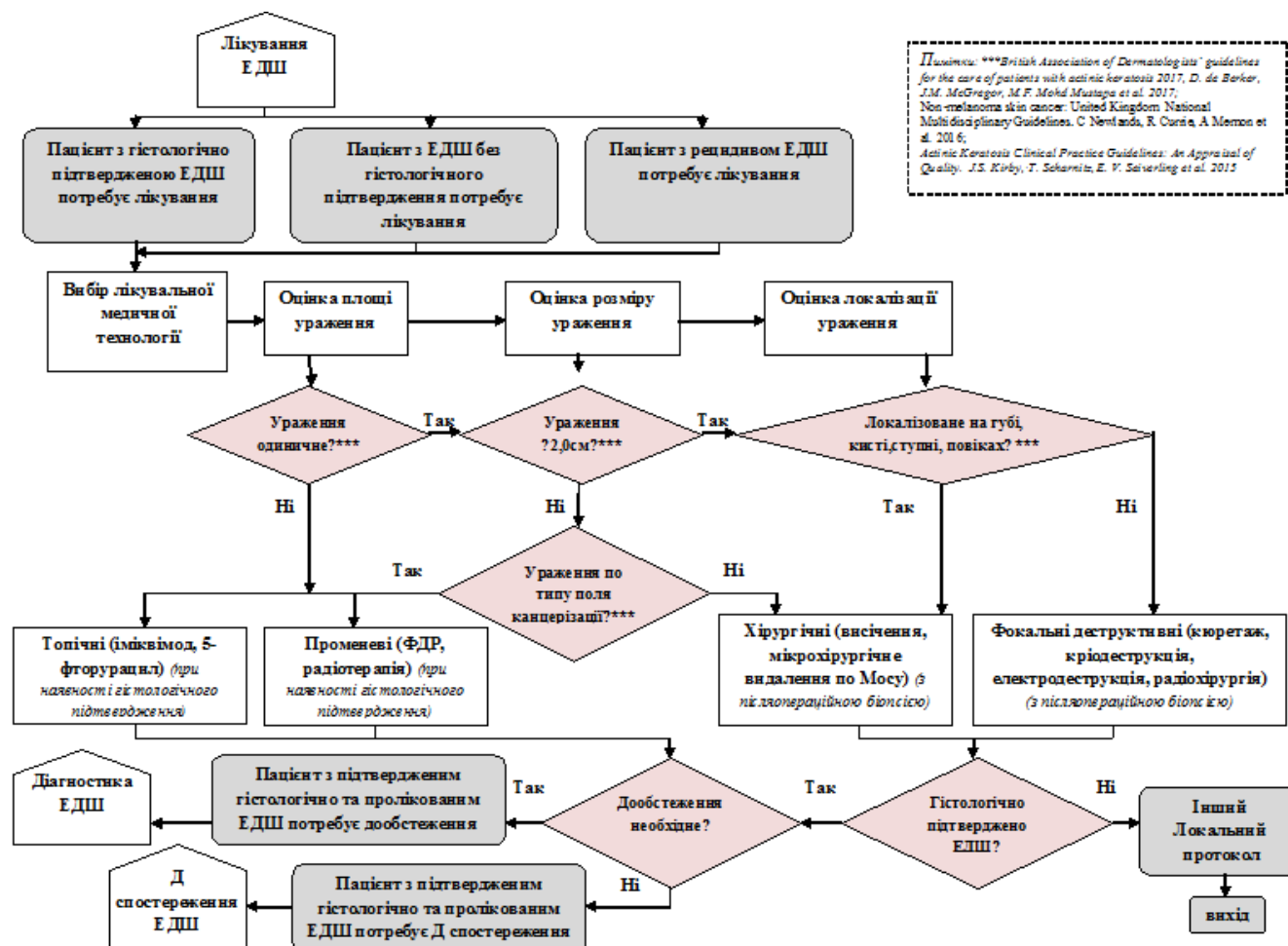


Рис. 6. Лікувальний етап медичної допомоги пацієнтам з ЕДШ

Таким чином, завданнями етапу Д спостереження були:

- клінічний огляд шкіри та видимих слизових оболонок, дерматоскопічне обстеження з метою своєчасного виявлення рецидиву пухлини, нових уражень, ознак генералізації захворювання (при ПКРШ – cSCC);
- направлення на додаткове обстеження відповідно до програми спостереження (при ПКРШ – cSCC) (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

При виявленні підозри на рецидив первинної пухлини, появу нових вогнищ ураження лікарем-дерматовенерологом автоматично до пацієнта було застосовано заходи етапу діагностики з послідовними заходами етапу лікування, а саме: вибір та виконання медичної лікувальної технології; за результатом гістологічного дослідження, визначення необхідності додаткового обстеження з метою виключення генералізації захворювання (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

У нашому дослідженні 28 осіб (10,3% від загальної кількості пацієнтів з ЕДШ) мали прогресування захворювання переважно у вигляді появи нового ураження (25 осіб – 9,2%) і

тільки 3 осіб (1,1%) – у зв'язку із рецидивом первинної пухлини після хірургічного висічення (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

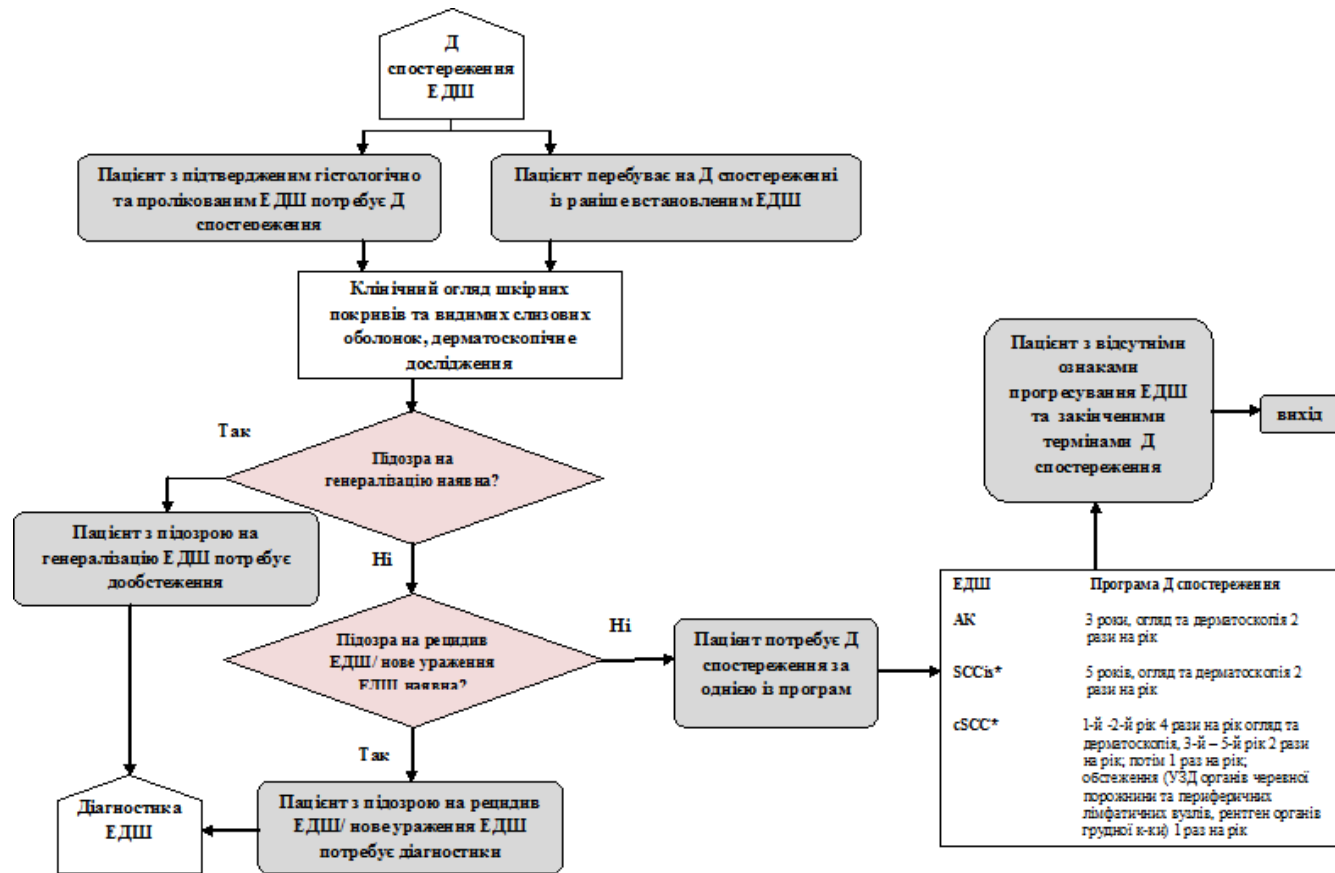


Рис.7. Етап Д спостереження пацієнтів з ЕДШ

При підозрі на генералізацію захворювання пацієнт переводився на додаткову діагностичну програму до закладу третинного рівня надання медичної допомоги, з послідовним там лікуванням. У нашому дослідженні таких випадків зареєстровано не було.

Одним із завдань етапу динамічного спостереження є зняття з Д обліку пацієнтів після закінчення термінів спостереження при умові відсутності нового ураження чи прогресування хвороби. Так, за п'ятирічний період (2014-2018 рр.) нами було оздоровлено 74 пацієнти з ЕДШ (27,2% від загальної кількості вперше виявлених ЕДШ), серед яких 46 (16,9%) пацієнтів з АК і 28 (10,3%) пацієнтів з ІЕКШ. За вказаний період 11 (4%) пацієнтів з ПКРШ були зняті з Д обліку у зв'язку із смертю від іншого захворювання, смертності від ПКРШ зареєстровано не було. 187 (68,8%) пацієнти залишились під динамічним спостереженням лікаря-дерматовенеролога (Oshyvalova & Ziukov, 2019).

Висновки

Вперше проведено дослідження клініко-економічної ефективності застосування деструктивних методів лікування епідермальних дисплазій шкіри у вітчизняній медичній практиці. За результатами дослідження встановлено, що:

Клінічна ефективність радіохірургічного методу лікування епідермальних дисплазій шкіри перевищує клінічну ефективність традиційного хірургічного методу на 8,1%.

Прямі витрати на лікування 1 хворого з епідермальною дисплазією шкіри радіохірургічним методом у 2,04 рази нижчі за прямі витрати при застосуванні хірургічного лікування.

Вартість хвороби (епідермальної дисплазії шкіри) у 4,4 рази нижча при лікуванні радіохірургічним методом ніж хірургічним за рахунок відсутності прямих витрат на лікування рецидиву пухлини та непрямих витрат на оплату тимчасової непрацездатності пацієнта. Таким чином, радіохірургічний метод лікування пухлин шкіри може бути включений до медичних стандартів лікування епідермальних дисплазій шкіри.

Систематизація даних наукової літератури, аналіз та узагальнення отриманих власних результатів дослідження із застосуванням принципів процесного підходу до удосконалення профілактики епідермальних дисплазій шкіри дозволили:

Обґрунтувати і структурувати клінічний алгоритм медичної допомоги пацієнтам з епідермальними дисплазіями шкіри, як базовий елемент локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з епідермальними дисплазіями шкіри, в тому числі і з актинічним кератозом.

Кожен етап клінічного алгоритму включає стандартизований набір операційних процедур (завдань), які синхронізовані з переліком медичних послуг в рамках посадових функцій лікарів відповідних спеціальностей, що також є новим компонентом локального протоколу.

Критерії переходу між етапами клінічного алгоритму чітко регламентовані і обумовлені клінічною доцільністю. Основним фахівцем, який залучений до виконання всіх етапів алгоритму, є лікар-дерматовенеролог (93,5% випадків).

Практичне впровадження клінічного алгоритму медичної допомоги дозволяє щорічно виявляти близько 12,5% хворих на ЕДШ від загальної кількості обстежених осіб з підозрою на ЕДШ.

Серед епідермальних дисплазій шкіри найбільшу питому вагу (82,4%) мають випадки передракових форм (АК і ІЕКШ), а інвазивна форма плоскоклітинного раку шкіри складає 17,6% випадків.

Література:

1. Zakon Ukrainy vid 06.04.2017 № 2002-VIII «Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo udoskonalennia zakonodavstva z pytan diialnosti zakladiv okhorony zdorovia». Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2002-19#Text> [in Ukrainian]
2. Ziukov O. L., Oshyvalova O. O. (2018). Kliniko-ekonomichna efektyvnist zastosuvannia destruktivnykh metodiv likuvannia epidermalnykh dysplazii shkiry v umovakh mizhdystsyplinarnoi medychnoi praktyky. Vistnyk problem biolohii i medytsyny. Vypusk 3 (145), 354-359. Retrieved from: [https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-\(145\),-2018/11202](https://vpbm.com.ua/ua/issue-3-(145),-2018/11202) [in Ukrainian]
3. Oshyvalova, O. O., & Ziukov, O. L. (2019). Kliniko-orhanizatsiyni pidkhid do udoskonalennia profilaktyky epidermalnykh dysplazii shkiry [A clinical and organizational approach to improving the prevention of epidermal dysplasias of the skin]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*, 2 (8), 16–27. Retrieved from: [doi.org/10.31612/2616-4868.2\(8\).2019.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(8).2019.02) [in Ukrainian]
4. Rak v Ukraini, 2020-2021. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby. (2021). Retrieved from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm [in Ukrainian]
5. Rak v Ukraini, 2021-2022. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby. (2022). Retrieved from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm [in Ukrainian]
6. Actinic (solar) keratosis (2017). [Official site of Primary Care Dermatology Society]. Retrieved from: <https://www.pcds.org.uk/> [in English]
7. Beltz S. E, Yee G. C. (2014). Pharmacoeconomics of Cancer Therapy: Cost analyses of available interventions can help to determine the value of an intervention from several points of view. *Cancer Control*. Retrieved from: <https://doi.org/10.1177/107327489800500504>. [in English]

8. Berker D., McGregor J. M., Mohd Mustapa M. F., Exton L. S., Hughes B. R. (2017). British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis. *Br J Dermatol*. Vol. 176(1), 20-43. Retrieved from: doi: 10.1111/bjd.15107 [in English]
9. Burns C., Kubicki S., Nguyen Q., Aboul-Fettouh N., Wilmas K. W., Chen O. & Migden M.R. (2022). Advances in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Management. *Cancers (Basel)*. Vol. 14(15), 3653. Retrieved from: https://www.academia.edu/93910523/Advances_in_Cutaneous_Squamous_Cell_Carcinoma_Management [in English]
10. Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, Sergi MC, Cazzato G, Filoni E. & Tucci M. (2020). Non-melanoma skin cancers: Biological and clinical features. *Int J Mol Sci*. Vol. 21(15), 5394. Retrieved from: <http://doi.org/10.3390/ijms21155394> [in English]
11. Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguín N, Cerio R, Antonio Sanches J. & Lebwohl M.J (2016). Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *Dermatolog Treat*. Vol. 27(6), 538-545. Retrieved from: doi: 10.1080/09546634.2016.1178372 [in English]
12. Goldenberg, G. (2017). Treatment considerations in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31 (2), 12–16. Retrieved from: doi: 10.1111/jdv.14152 [in English]
13. Horn S.D., Gassaway J., Pentz L., James R. (2010). Practice-based evidence for clinical practice improvement: an alternative study design for evidence-based medicine. *Stud Health Technol Inform*. Vol. 151, 446–460. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20407178/> [in English]
14. Horn S.D., DeJong G., Deutscher D. (2012). Practice-based evidence research in rehabilitation: an alternative to randomized controlled trials and traditional observational studies. *Arch Phys Med Rehabil*. Vol. 93(8, suppl), S127–S137. Retrieved from: doi: 10.1016/j.apmr.2011.10.031. [in English]
15. Ishikawa H., Hashimoto H., Kiuchi T. (2013). The evolving concept of "patient-centeredness" in patient-physician communication research. *Social Science & Medicine*. Vol. 96, 147-153. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.07.026> [in English]
16. Kueder-Pajares T, Descalzo MA, García-Doval I, Ríos-Buceta L, Moreno-Ramírez D. (2018). Evaluation of Structure Indicators for Assessing Skin Cancer Quality of Care in Dermatology Departments. *Actas Dermosifiliogr*. Vol. 109(9), 807-812. Retrieved from: doi: 10.1684/ejd.2013.1923. [in English]
17. Krensel M, Andrees V, Mohr N, Hischke S. (2021). Costs of routine skin cancer screening in Germany: a claims data analysis. *Clin Exp Dermatol*. Vol. 46(5), 842–50. Retrieved from: <https://doi.org/10.1111/ced.14550>. [in English]
18. Langberg E. M., Dyhr L., Davidsen A. S. (2019). Development of the concept of patient-centredness – a systematic review. *Patient Education and Counseling*. Vol. 102 (7), 1228-1236. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.02.023> [in English]
19. Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma (A national clinical guideline) (2014). [Official site of Healthcare Improvement Scotland]. Retrieved from: <https://www.sign.ac.uk/> [in English]
20. Morley G. L., Matthews J. H., Verpetinske I., Thom G. A. (2015). A Comparative Study Examining the Management of Bowen's Disease in the United Kingdom and Australia. *Dermatol Res Pract*. Vol. 2015, 421-460. Retrieved from: doi: 10.1155/2015/421460 [in English]
21. Nashan D., Meiss F., Müller M. (2013). Therapeutic strategies for actinic keratosis-a systematic review. *Eur J Dermatol*. Vol. 23, 14–32. Retrieved from: doi: 10.1684/ejd.2013.1923. [in English]
22. National Healthcare Quality and Disparities Report. Agency for Healthcare Research and Quality. (2018). [Official site of the Department of Health and Human Services]. Retrieved from: <https://www.ahrq.gov> [in English]
23. NCCN has published updates to the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) and the NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium®) Non-Melanoma Skin Cancers. These NCCN Guidelines® are currently available as Version 1.2018. Retrieved from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [in English]
24. Newlands, C., Currie, R., Memon, A., Whitaker, S. & Woolford, T. (2016). Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*, Vol.130(2), 125–132. Retrieved from: doi: 10.1017/S0022215116000554 [in English]
25. Noels, E. C., Hollestein, L. M., Egmond, S., Lugtenberg, M., Nistelrooij, L. P., Bindels, P. J., & Wakkee M. (2019). Healthcare utilization and management of actinic keratosis in primary and secondary care: a

- complementary database analysis. *Br J Dermatol.* Vol.181 (3), 544–553. Retrieved from: doi: 10.1111/bjd.17632 [in English]
26. Noels, E.C., Lugtenberg, M., Egmond, S., Droger, S. M., Buis, P. A. J., Nijsten, T., & Wakkee, M. (2019). Insight into the management of actinic keratosis: a qualitative interview study among general practitioners and dermatologists. *Br J Dermatol.* Vol. 181 (1), 96–104. Retrieved from: doi: 10.1111/bjd.17818 [in English]
 27. Okhovat J.P., Beaulieu D., Tsao H., Halpern A.C., Michaud D.S., Shaykevich S., Geller A.C. (2018). The first 30 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening program: 1985–2014. *J Am Acad Dermatol.* Vol. 79(5), 884–891.e3 Retrieved from: doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1242 [in English]
 28. Perera, E., Gnaneswaran, N., Staines, C., Win, A. K., Sinclair, R. (2015). Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: a systematic review. *Australas J Dermatol.* Vol. 56(4), 258–67. Retrieved from: doi: 10.1111/ajd.12282 [in English]
 29. Porzolt, F., Luis, C.L. (2017). The Concept of Clinical Economics and its Relation with Effectiveness. *Arq Bras Cardiol.* Vol. 108(6), 488–490. Retrieved from: doi: [10.5935/abc.20170084](https://doi.org/10.5935/abc.20170084)
 30. Qadir M.I. (2016). Skin cancer: etiology and management. *Pak J Pharm Sci.* Vol. 29(3), 999–1003. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27166545/> [in English]
 31. Que S.K.T., Zwald F.O., Schmults C.D. (2018). Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* Vol. 78(2), 237–247. Retrieved from: doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.059 [in English]
 32. Savary, J., Tine, M. C., Weber, A. C., & Doreyz, J. (2019). Management and clinical practice of multiple face and scalp actinic keratosis in France. *J Mark Access Health Policy,* Vol. 7 (1), 1605787 Retrieved from: doi: 10.1080/20016689.2019.1605787 [in English]
 33. Shergill B., Zokaie S., Carr A. J. (2013). Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient Prefer. Adherence.* Vol. 8, 35–41. Retrieved from: doi: 10.2147/PPA.S47126. [in English]
 34. *Skin Cancer Screening (PDQ®)–Patient Version was originally published by the National Cancer Institute (2023).* Retrieved from: <https://www.cancer.gov/types/skin/patient/skin-screening-pdq> [in English]
 35. Stratigos, A. J, Garbe, C., Dessiniotim, C., Lebbe, C., Bataille, V., Bastholt L., & Grob, J. (2020). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Journal of cancer,* Vol.128, 60–82. Retrieved from: [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(20\)30018-6/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(20)30018-6/fulltext) 01.03.2020 [in English]
 36. Stratigos, A. J, Garbe, C., Dessiniotim, C., Lebbe, C., Bataille, V., Bastholt L., & Grob J. (2020). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. epidemiology, diagnostics and prevention. *European Journal of cancer,* Vol.128, 83–102. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920300198> 01.03.2020 [in English]
 37. Stockfleth E., Peris K., Guillen C., Cerio R., Basset-Seguin N., Foley P. & Lebwohl M. (2015). A consensus approach to improving patient adherence and persistence with topical treatment for actinic keratosis. *Int. J Dermatol.* Vol. 54 (5). 509–515. Retrieved from: doi: 10.1111/ijd.12840 [in English]
 38. Szewczyk M, Pazdrowski J, Golusiński P, Dańczak-Pazdrowska A, Pawlaczyk M, Sygut J, & Golusiński W. (2018). Outdoor work as a risk factor for high-grade cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Postepy Dermatol Alergol.* Vol. 35(4), 408–412. Retrieved from: doi: 10.5114/ada.2018.75841 [in English]
 39. Waldman A, Schmults C. (2019). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* Vol. 33(1), 1–12. Retrieved from: doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.001 [in English]
 40. Werner R. N., Stockfleth E., Connolly S. M., Correia O., Erdmann R., Foley P. & Nast A. (2015). Evidence and consensus based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF). *J Eur Acad Dermatol Venerol.* Vol. 29 (11), 2069–2079. Retrieved from: doi: 10.1111/jdv.13180 [in English]

11. TO THE PROBLEM OF STUDYING THE THYROID GLAND AT THE SYSTEM-SOMATIC LEVEL: INFLUENCE OF ORGANIC AND INORGANIC IODINE UNDER CONDITIONS OF POTENTIATED IODINE DEFICIENCY

Olha Ryabukha

Lviv Medical University, Lviv, Ukraine

ДО ПРОБЛЕМИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НА СИСТЕМНО-СОМАТИЧНОМУ РІВНІ: ВПЛИВ ОРГАНІЧНОГО ТА НЕОРГАНІЧНОГО ЙОДУ В УМОВАХ ПОТЕНЦІЙОВАНОГО ЙОДОДЕФІЦИТУ

Ольга Рябуха

Львівський медичний університет, м. Львів, Україна

Актуальність дослідження

Функціонування організму як надсистеми значною мірою визначається станом його складових частин та елементів. З погляду загальної теорії систем [1] щитоподібна залоза є складною саморегулювальною структурою, яка одночасно функціонує на різних рівнях ієрархії – органело-клітинному, тканино-органному, системно-соматичному [2,3]. Нами було проведено чотири серії мультидисциплінарних експериментальних досліджень діяльності щитоподібної залози на кожному із рівнів. На органело-клітинному рівні ієрархії вивчалися особливості синтетичного, секреторного, транспортувального й енергетичного напрямів діяльності фолікулярних тироцитів при прийманні органічного і неорганічного йоду, що суттєво розширило уявлення про ультратонкі механізми регулювання тиреоїдного гормонопоезу. Дослідження тканино-органного рівня дали змогу поглибити відомості про особливості гормонопоезу і актуалізували потребу у вивченні діяльності щитоподібної залози на вищому рівні. Репрезентована робота є фрагментом досліджень щитоподібної залози на системно-соматичному рівні ієрархії та функціонально пов'язаних із нею органів і маси тіла як інтегративного показника загального стану організму при коригуванні гіпо- і гіпертиреозу йодом різної хімічної природи.

Вступ

Тиреоїдна патологія є серйозною глобальною медичною та соціальною проблемою. За даними Panicker V. et al. [4] в 2010 році розлади діяльності щитоподібної залози реєструвалися в 10% загальної світової популяції, дещо пізніше в публікації журналу Lancet [5] зазначалося, що у світі розлади діяльності щитоподібної залози мають 200 мільйонів людей. У проведеному в 2020 році у Нідерландах когортному епідеміологічному дослідженні захворюваності щитоподібної залози [6] сповіщалося, що 3,1% населення країни застосовує препарати, призначені поліпшити діяльність щитоподібної залози, тоді як серед її загальної популяції частка невиявленої тиреоїдної патології є досить високою. Ще вищі показники було наведено у 2021 році Американською тиреоїдною асоціацією [7], яка зазначає, що у понад 12% населення США упродовж життя виникає патологія щитоподібної залози, при цьому до 60% уражених людей не знають про її наявність. В Україні частка тиреоїдної патології серед ендокринних захворювань посідає одне з провідних місць і становить 46% [8], при цьому спостерігається тенденція до її зростання [9]. Дані останніх років указують, що постійне зростання патології щитоподібної залози є загальносвітовою проблемою [10,11].

Водночас гормони щитоподібної залози беруть безпосередню або опосередковану участь у переважній більшості процесів життєдіяльності [12, 13]: термогенезі, всіх видах обміну, рості та диференціюванні клітин і тканин. Оскільки щитоподібна залоза за посередництва гіпоталамо-гіпофізарної осі [14, 15] пов'язана з іншими ендокринними залозами та головним мозком, тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у процесах адаптування організму, підтримання гомеостазу, регулювання життєво важливих функцій, контролю за перебігом метаболічних, фізіологічних та пристосувальних процесів. Зазначене перетворює щитоподібну залозу на критичний орган загальної системи регулювання [16,17]. З огляду на це, відхилення у морфо-функціональному стані щитоподібної залози стосуються не тільки щитоподібної залози як окремого органу – в патологічний процес залучаються всі системи організму [18, 19].

Безпосередній та опосередкований зв'язок щитоподібної залози з перебігом більшості процесів в організмі [20] визначає її провідне значення в загальному стані здоров'я [21]. Проте діяльність органу критично залежить від надходження екзогенного йоду [22]. Відомо, що з продуктами тваринництва людина одержує 60% природного йоду, з рослинною їжею – 34%, з водою та повітрям – по 3%; серед продуктів харчування найбільше йоду мають морські водорості, 1 кг яких може містити від 800 до 1000 мкг йоду [23]. Доступність йоду як субстрату для синтезу тиреоїдних гормонів часто є лімітуючим фактором діяльності залози: найпоширенішою причиною тиреоїдних розладів є недостатнє споживання йоду з їжею [24, 25].

Установлено, що 40% населення Землі, тобто більше ніж 2,8 мільярди, мають ризики виникнення захворювань, зумовлених йодним дефіцитом. У такому разі дефіцит йоду набуває значення основної причини захворюваності населення планети: у 2010 році він спричинив втрату близько 4 мільйонів років життя з поправкою на інвалідність [5]. За даними Ittermann T. et al. (2020) значну частину території Європи можна вважати дефіцитною за йодом [26]. Дефіцит йоду, який також спостерігається в багатьох країнах Азії, Африки, Латинської Америки, є причиною розладів діяльності щитоподібної залози, об'єднаних загальним поняттям “йододефіцитні стани і захворювання” [27]. В Україні ендемічними вогнищами йодного дефіциту здавна були ареали Карпатського та Прикарпатського регіонів. Найбільшу поширеність зобу I-II ступеня у дітей до 18 років у 2014 році було зареєстровано у Рівненський, Волинський та Київський областях [28]. Проте нині на біогеохімічній мапі України йододефіцитними територіями визнано не тільки її західні терени, але й території центральних, східних, північних і південних областей включно з Кримом [29]. Гіпотиреоз, зумовлений аліментарним дефіцитом йоду, супроводжується фізичними, соматичними та когнітивно-мнестичними порушеннями [30, 31]; дефіцит йоду у вагітних і матерів-годувальниць може стати причиною фізичної та розумової відсталості їхніх дітей [32].

Еволюційна залежність діяльності щитоподібної залози від йоду зумовлює тісний зв'язок з обміном біомінералів, багато з яких є важливими для її функціонування. Так, мідь, марганець, цинк є кофакторами дейодинази, каталази, супероксиддисмутази, кобальт є кофактором тиреопероксидази, нікель – кофактором 5-нуклеозидфосфатази та бере участь у регулюванні обміну ДНК і РНК, а хром – у синтезі білків. Їхній дефіцит або надлишок може викликати екологічнозалежну тиреоїдну патологію: гіпотиреоз або гіпертиреоз, аутоімунні захворювання щитоподібної залози [33], провокувати її проліферативні захворювання та зоб [34, 35].

Порушення тиреоїдного гомеостазу та розвиток тиреоїдної патології значною мірою зумовлені високою чутливістю щитоподібної залози до екзогенних факторів фізичної та хімічної природи [36, 37]. Необхідно наголосити, що багатьом країнам Європи, включно з Україною, притаманне мозаїчне розташування ареалів із дефіцитом йоду в ґрунті і воді та районів екологічного забруднення. При їх поєднанні в межах однієї місцевості відбувається взаємопідсилення (потенціювання) негативних впливів, що призводить до зростання різноманітних порушень діяльності щитоподібної залози та дає підстави доказово пов'язати

їх виникнення зі станом довкілля [38, 39]. У переважній більшості випадків розлади щитоподібної залози мають техногенну або антропогенну природу і викликають низку захворювань, об'єднаних поняттям “синдром екологічної дезадаптації”, який є вагомою причиною погіршення популяційного здоров'я населення багатьох країн. Таким чином, потенційований йододефіцит є значною мірою гігієнічною та екологічною проблемою. Особливо вразливою є щитоподібна залоза дітей: було доведено, що поєднання антропогенного забруднення територій з йодним дефіцитом, яке спостерігається в екологічно забруднених йододефіцитних регіонах, потенціє пригнічення синтезу тиреоїдних гормонів і стає причиною гіперплазії органу та стійких розладів його діяльності [40, 41].

Основними чинниками фізичного впливу на щитоподібну залозу є джерела випромінювання. Установлено, що щитоподібна залоза забезпечує трансформування впливу електромагнітного випромінювання в реакції організму, що робить її критичним органом для такого впливу [42, 43]. Водночас практично всеосяжне використання джерел випромінювання впродовж багатьох десятиліть призвело до зростання його фонових показників у тисячі разів і спричинило надмірне навантаження на щитоподібну залозу [44, 45]. Особливо це стосується повсюдного використання стільникових телефонів у професійній діяльності та побуті: збільшення тривалості розмов на тлі зменшення віку користувачів актуалізують потребу поглиблення вивчення впливу електромагнітного випромінювання на щитоподібну залозу й організм [46]. Ще одним фізичним чинником впливу на щитоподібну залозу є іонізуюче випромінювання. Радіаційно-індуковане (радіоізотопне) ураження щитоподібної залози є одним із найсуттєвіших наслідків Чорнобильської катастрофи. Опромінення зазнали як території з достатнім йодним забезпеченням, так і йододефіцитні ареали та райони техногенного забруднення [47]. Така ситуація сприяла підвищеній “готовності” залози до захоплення радіоактивних ізотопів йоду, результатом чого стала її радіоактивна травма. Унаслідок цього в Україні на опромінених йододефіцитних територіях проліферативна патологія щитоподібної залози, передовсім рак, реєструється в 10–15 разів частіше, ніж на опромінених територіях з достатнім вмістом йоду в довкіллі [48]. У цьому аспекті доцільно зазначити, що при аварії на атомній станції Фукусіма-1 відсутність переконливих доказів причинно-наслідкової залежності виявленої онкологічної патології щитоподібної залози від факту опромінення вчені пов'язують не тільки з невеликою отриманою дозою, але й з традиційною дієтою японців, багатою на морські продукти, особливо, водорості [49, 50]. В Україні на залежність наслідків радіаційного опромінення від вживання йоду, зокрема морепродуктів, було вказано в дослідженні В. І. Кравченка (2016) [51].

Інтенсивне та стрімке збільшення використання хімічних речовин у промисловості, сільському господарстві та побуті спричинило хімічне забруднення довкілля [52]. У Програмі ООН з навколишнього середовища, представленій у прес-релізі “State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012”, указано на існування проблеми та наголошено на її значенні для здоров'я [53]. Особливо важливим є з'ясування номенклатури таких речовин та їх впливу на здоров'я людини, її потомства чи субпопуляції в цілому [54]. Екзогенні хімічні речовини широкого спектру дії, які можуть змінювати функції ендокринної системи [55], є речовинами-руйнівниками (дизрапторами). Ендокринні дизраптори з установленим тиреотоксичним напрямом дії відносять до категорії тиреодизрапторів [56]. Водночас спектр використання речовин з тиреодизрапторними властивостями надзвичайно широкий: їх застосовують як антипіретики при виробництві будівельних матеріалів, клеїв, меблів, текстилю, пластмас, предметів домашнього вжитку, посуду, пластифікаторів [57], упакування для харчових продуктів (зокрема консервів); тиреодизрапторні властивості мають пестициди [58, 59], інсектициди, неорганічні добрива, деякі зубні герметики [60], косметичні та мийні засоби, антибактеріальні середники тощо. Деяким медикаментам також притаманні тиреодизрапторні властивості [61, 62].

Серед великої кількості ксенобіотиків найбільшу небезпеку як тиреодизраптори становлять діоксини і поліхлоровані біфеніли [63], полібромовані діфенілові ефіри [64], бісфеноли [65] та фталати [66], перфторовані речовини [67], піретроїди [68], нітрити [69] і

нітрати [70], перхлорати [71], триклозан [72], галогеновмісні сполуки [73, 74] тощо. Оскільки такі речовини мають здатність виділятися з грудним молоком, вони потенційно небезпечні для щитоподібної залози та мозку грудних дітей [75, 76], що може порушувати їхній неврологічний розвиток [77]. Хоча речовини з властивостями тиреодизрапторів належать до різних хімічних класів, їх спільною рисою є стійкість у докільлі, здатність кумулюватися в організмі та розбалансовувати діяльність регуляторних систем – ендокринної, нервової, імунної. Тиреодизраптори порушують діяльність натрій-йодного симпортеру [78], синтез тиреоїдних гормонів та надходження T4 в тканини, що призводить до їх гормонального “голодування”. Ще однією особливістю цих речовин є те, що вони структурно імітують гормони і втручаються в гормональний сигнальний каскад [79], тобто здатні поводити себе як псевдотиреоїдні гормони і знижувати рівень циркулюючого T4 на тлі стимулювання гіпофізу. Наслідком є порушення метаболізму гормонів щитоподібної залози в печінці, інгібування активності дейодинази, розвиток гіпотиреозу за механізмом зворотного зв’язку. У сукупності це призводить до різноманітних відхилень діяльності самої щитоподібної залози включно з аутоімунними та проліферативними процесами, порушення гомеостазу окремих органів та розладів діяльності функціонально пов’язаних зі щитоподібною залозою життєво важливих систем або всього організму.

Обґрунтування доцільності дослідження

Проблема подолання порушень діяльності щитоподібної залози внаслідок потенціювання аліментарного дефіциту йоду екзогенними екологічними забрудненнями потребує детального вивчення. Патогенетично обґрунтованим заходом профілактики та коригування тиреоїдних розладів, зумовлених дефіцитом йоду, є вживання йодованих продуктів та медикаментозних йодовмісних середників. Для йодування продуктів традиційно застосовують сполуки неорганічного йоду – йодиди та йодати [80,81]. Проте виконання національних програм по запобіганню йододефіциту стикається з багатьма проблемами [82]. Зокрема, D. Filipowicz et al. (2023) сповіщають, що використання йодовмісних додатків (йодиди та йодати калію) для поліпшення стану щитоподібної залози і підвищення її метаболізму у вагітних жінок Польщі виявилось мало ефективним [83]. З огляду на зазначене, пошук сучасних ефективних неорганічних форм йодовмісних засобів залишається актуальним [84]. Проте вже тривалий час увагу привертає можливість використання сполук органічного йоду [85, 86]. У цьому аспекті особливо перспективним вважається продовження досліджень особливостей тиреотропної дії йоду морських водоростей [87-89].

Автором було проведено порівняння впливу неорганічного йоду та органічного йоду на показники діяльності щитоподібної залози на кожному з ієрархічних рівнів. На органело-клітинному рівні інтегрування щитоподібної залози в загальну структуру організму використання пакету математичних методів [90, 91] дало змогу встановити й обґрунтувати відмінності у дії органічного і неорганічного йоду на синтетичний [92, 93], секреторний [94], транспортувальний [95] і енергетичний [96] напрями гормонопоетичної діяльності фолікулярних тироцитів. Про діяльність щитоподібної залози на тканино-органному рівні ієрархії свідчили вміст йоду в її тканині [97], вміст аскорбінової кислоти як кофактора тиреоїдного гормонопоезу в тканині надниркових залоз і печінки [98] та особливості стану інтрафолікулярного колоїду як маркера активності тиреоїдних гормонів [99]. На системно-соматичному рівні інтегрування щитоподібної залози в загальну структуру організму порівняння проводили за умов еутиреозу [100], гіпотиреозу [101] та гіпертиреозу [102]. Коректним показником загального стану органу є залежність його маси від маси тіла, що визначають як коефіцієнт маси органу [103]. Засобами кореляційного аналізу було досліджено взаємозалежність між масами щитоподібної залози і надниркових залоз, масами щитоподібної залози і печінки, масами надниркових залоз і печінки, та доведено приналежність цих органів до спільного функціонального модуля [104]. Використання регресійного аналізу показало залежність коефіцієнтів маси щитоподібної залози, надниркових залоз і печінки від змін маси тіла при коригуванні йодом розладів щитоподібної

залози, що дозволяє доказово пов'язати особливості діяльності цих органів із масою тіла [105]. Узагальнення результатів проведених досліджень було відображено в рекомендаціях щодо диференційованого використання неорганічного і органічного йоду для коригування гіпо- та гіпертиреозу із зазначенням виду розладів діяльності щитоподібної залози, категорії населення, хімічної природи йоду та його дози, яким доцільно надавати перевагу при відповідному розладі [106].

Хоча Україні як частині сучасної Європи притаманне потенціювання наявного йодного дефіциту різноманітними шкідливими чинниками, наукових даних щодо комплексного вивчення діяльності щитоподібної залози на системно-соматичному рівні за цих умов є небагато. Останніми роками стан організму все частіше досліджують аналізуванням різноманітних морфометричних параметрів, отриманих при зважуванні або вимірюванні [107, 108]; перспективним є вивчення залежностей між масою тіла та масою внутрішніх органів [109, 110]. З огляду на це **мета репрезентованої роботи** полягала у дослідженні особливостей діяльності щитоподібної залози на системно-соматичному рівні її структурної ієрархії при коригуванні потенційованого аліментарного йодного дефіциту органічним і неорганічним йодом. Оскільки доцільним є встановлення змін стану значимих для діяльності організму органів, що належать до різних фізіологічних систем, проте мають між собою функціональні зв'язки, **завданням дослідження** було порівняти вплив різних доз органічного і неорганічного йоду на коефіцієнти маси щитоподібної залози, надниркових залоз і печінки, та особливості тижневих приростів маси тіла щурів за умов коригування потенційованого аліментарного йододефіциту.

Організація дослідження

Нелінійні самці щурів-альбіносів з початковою масою тіла 140–160 г у літній період в умовах віварію споживали стандартний крохмально-казеїновий раціон, джерелом білка в якому був казеїн, а вуглеводів – кукурудзяний крохмаль. Жири, фітостерини, поліненасичені жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни надходили з нерафінованою соняшниковою олією, водорозчинні вітаміни – зі стандартним вітамінним розчином, виготовленим на дистильованій воді. Джерелом основних макро- та мікроелементів була сольова суміш J. H. Jones & C. Foster, із рецептури якої для створення моделі аліментарного йододефіциту було вилучено калію йодид (фоновий вміст йоду в такому раціоні був у межах 13–15 мкг/кг маси тіла). Стан аліментарного дефіциту йоду потенціювали лікарським препаратом тіамазол (мерказоліл - “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, Україна), який додавали в гістологічно визначеній і апробованій дозі 3 мг/кг маси тіла. За умовами дослідження патологічні прояви потенційованого аліментарного дефіциту йоду коригували прийманням гістологічно визначених мінімально діючої (21 мкг/кг маси тіла), оптимальної (50 мкг/кг маси тіла) та надмірної (100 мкг/кг маси тіла) доз йоду, позначених нами як “мала”, “помірна” та “велика”. Органічний йод надходив із йодобілковим препаратом [86], виробленим у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського Національної академії наук України із чорноморської червоної водорості філофори ребристої (*Phyllophora nervosa*) [111], неорганічний йод – із калію йодидом (“Фармацевтична компанія “Дарниця”, Україна). З метою уникнення додаткового стресу при введенні у шлунок мерказолілу і йодовмісних препаратів гастро-ентеральною трубкою, щурі отримували їх фізіологічним шляхом із кормом. Дослідження проведено на 90 щурах, з яких методом випадкової вибірки було сформовано 9 груп по 10 тварин у кожній. Інтактні щурі групи 1 (контроль K1) перебували на повноцінному загальновіварному кормі, щурі груп 4, 5, 6 споживали відповідно малу, помірну та велику дози органічного йоду; щурі груп 7, 8, 9 – аналогічні дози неорганічного йоду. У йододефіцитний раціон щурів групи 2 (контроль K2) та групи 3 (контроль K3) додаткові джерела йоду не надходили; щурам групи K3 аліментарний дефіцит йоду потенціювали додаванням мерказолілу. Після закінчення 30-денного терміну спостереження щурі були декапітовані під ефірним наркозом, а їхні щитоподібні, надниркові залози і печінка були ретельно відсепаровані від сполучної тканини і зважені.

Дослідження було проведене з дотриманням вимог щодо гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Методи дослідження

Маси органів та тіла є важливими показниками їхнього стану [112]. У нашому дослідженні визначали коефіцієнти маси щитоподібної залози та функціонально пов'язаних із нею надниркових залоз і печінки, а також масу тіла, яка є інтегративним показником стану організму. Визначення коефіцієнта маси органу полягає в перетворенні отриманих при зважуванні абсолютних показників його ваги у відносні. Це дає змогу об'єктивізувати одержані результати в цілісній системі організму. Печінку зважували на аналітичних терезах ВЛА-200 (Росія) при похибці показників $\pm 2,0$ мг, щитоподібні і надниркові залози – на торсійних терезах ВТ-500 (Росія) при абсолютній похибці показників $\pm 1,0$ мг. Для вивчення впливу йоду різної хімічної природи на стан досліджуваних органів вагу кожного з парних органів визначали окремо з подальшою сумацією результатів, що були отримані від того самого щура.

Розрахунок коефіцієнта маси органу здійснювали за формулами (1) та (2) [103]:

$$k = \frac{a \cdot 100}{b} \quad (1)$$

де k – коефіцієнт маси печінки (одиниці); a – абсолютна маса печінки (г); b – маса тіла щура (г); 100 – коефіцієнт перерахунку при визначенні відносної маси печінки;

$$k = \frac{a \cdot 1000}{b} \quad (2)$$

де k – коефіцієнт маси щитоподібних або надниркових залоз (одиниці); a – абсолютна маса щитоподібних або надниркових залоз (мг); b – маса тіла тварини (г); 1000 – коефіцієнт перерахунку при визначенні відносної маси щитоподібних або надниркових залоз.

Нормальними показниками коефіцієнта маси щитоподібної залози щурів вагою 200–230 г вважають $0,15 \pm 0,008$ од., коефіцієнта маси надниркових залоз щурів вагою 180–300 г – $0,15 \pm 0,002$ од., коефіцієнта маси печінки щурів цієї ж ваги – $33,0 \pm 0,52$ од. При визначенні маси тіла зважування проводили один раз на тиждень уранці після чищення кліток до внесення в годівниці харчової суміші. Використовували лабораторні терези ВЛР (Росія) з похибкою показників $\pm 0,5$ г. Кожного щура зважували індивідуально, отримані результати відображали у грамах з подальшим узагальненим обчисленням середнього значення досліджуваного показника в кожній групі тварин. Для зручності інтерпретування результатів дослідження результати зростання маси тіла щодо попереднього зважування перераховували у відсотки, де за 100% обирали його початкові значення (зважування I). При заключному зважуванні порівнювали початкові (фонові) і кінцеві (результуючі) значення маси тіла. Упродовж експерименту в кожній групі було проведено п'ять зважувань (зважування I, II, III, IV, V). Досліджувані параметри в кожній експериментальній групі порівнювали з показниками тварин контрольних груп K1, K2, K3 та показниками тварин, які споживали інші дози органічного або неорганічного йоду, а також показниками тварин, які споживали такі самі дози йоду з іншим йодовмісним препаратом.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми Statistica 6,0 програмного забезпечення Microsoft Office. Цифрові параметри представляли як

середнє арифметичне ($\bar{X}$) та його стандартну похибку (m); при їхньому порівнянні використано t -критерій Стьюдента; різницю між показниками вважали вірогідною при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

• Дослідження маси щитоподібних, надниркових залоз та печінки

Порівняння показників коефіцієнтів маси досліджуваних органів щурів контрольних груп 3 (K3) та 1 (K1) показало, що потенціювання дефіциту йоду щурів групи 3 призвело до зростання коефіцієнта маси щитоподібної залози щурів групи 3 у 2 рази ($0,30 \pm 0,001$ од. щодо $0,15 \pm 0,008$ од.; $p < 0,001$), проте коефіцієнти маси печінки та надниркових залоз практично не змінилися ($37,7 \pm 0,8$ од. щодо $33,1 \pm 0,52$ од. та $0,16 \pm 0,005$ од. щодо $0,15 \pm 0,002$ од.; $p > 0,05$). Порівняння досліджуваних показників у контрольних групах при потенційованому (група K3) та непотенційованому (K2) йододефіциті показало, що при прийманні тиреостатичного препарату для потенціювання йодного дефіциту коефіцієнт маси щитоподібної залози зріс у 2,6 рази ($0,30 \pm 0,001$ од. щодо $0,105 \pm 0,003$ од.; $p < 0,001$); при цьому коефіцієнт маси надниркових залоз зріс тільки на 23% ($0,16 \pm 0,005$ од. щодо $0,13 \pm 0,006$ од.; $p < 0,01$), а коефіцієнт маси печінки залишився на рівні показника щурів групи K2 ($p > 0,05$). На нашу думку такі зміни маси органів, пов'язаних із синтезом і перетвореннями тиреоїдних гормонів, можуть вказувати на достатній рівень адаптаційних і компенсаторних процесів. Порівняльні характеристики коефіцієнтів маси щитоподібної залози представлено на рис. 1.

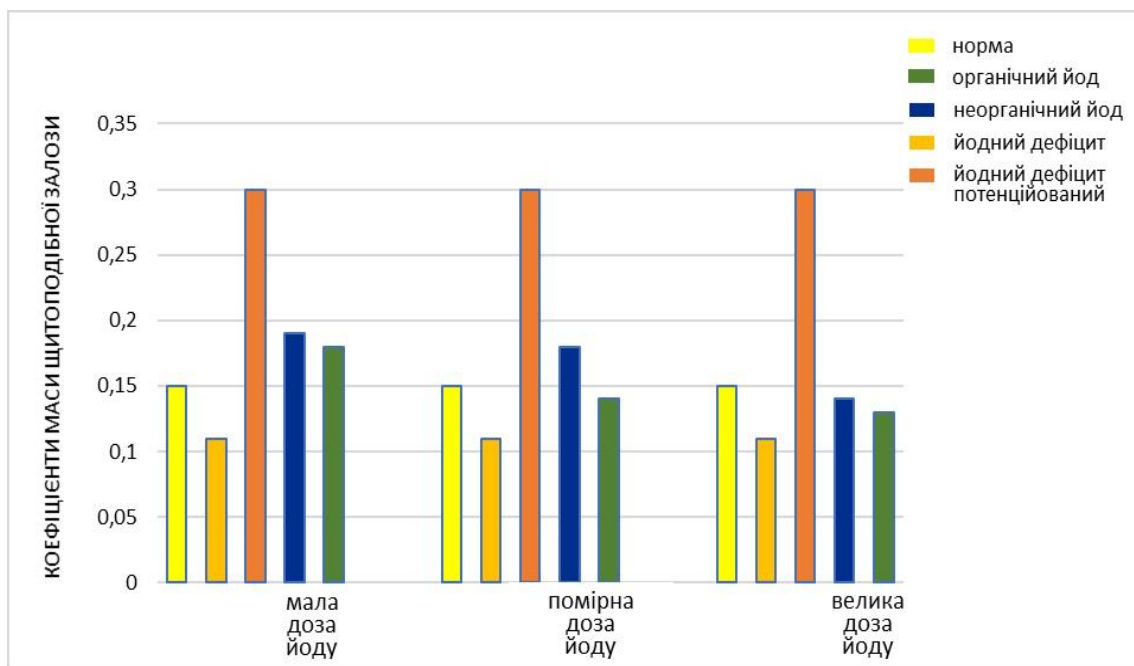


Рис. 1. Порівняльні характеристики змін коефіцієнтів маси щитоподібної залози при коригуванні потенційованого йодного дефіциту малою, середньою та великою дозами органічного і неорганічного йоду

Приймання органічного йоду сприяло стрімкому зменшенню коефіцієнта маси щитоподібної залози, яке було пропорційним дозі спожитого йоду. Так, мала доза йоду (група 4) викликала його різке зменшення до $0,18 \pm 0,008$ од., що було в 1,6 рази менше показника у щурів контрольної групи K3 ($p < 0,001$). При споживанні помірної кількості йоду щурами групи 5 коефіцієнт маси щитоподібної залози був вірогідно менший, ніж у щурів групи 4 та групи K3 ($p < 0,001$), і наближався до показника інтактних щурів групи K1 ($0,14 \pm 0,002$ од. щодо $0,15 \pm 0,008$ од.; $p < 0,05$). Споживання великої дози органічного йоду

щурами групи 6 викликало ще більші зміни коефіцієнта маси щитоподібної залози, який суттєво зменшився і становив $0,13 \pm 0,002$ од. (щодо цифрових параметрів щурів груп К1, К2, К3, 4 та 5; $p < 0,05$ – $p < 0,001$).

Дещо іншою була динаміка змін коефіцієнтів маси надниркових залоз та печінки. Так, приймання малої дози органічного йоду викликало зменшення (відносно контролю К3) коефіцієнта маси надниркових залоз до $0,17 \pm 0,006$ од. ($p < 0,05$) і не вплинуло на коефіцієнт маси печінки ($37,10 \pm 0,19$ од. щодо контролю К3; $p > 0,05$). При споживанні органічного йоду в помірній дозі коефіцієнт маси печінки зріс незначно до $39,20 \pm 0,37$ од. (щодо аналогічних показників у щурів групи 4 $p > 0,05$), тоді як коефіцієнт маси надниркових залоз зменшився до $0,14 \pm 0,002$ од. ($p < 0,05$). Порівняльні характеристики змін коефіцієнтів маси надниркових залоз представлено на рис. 2.

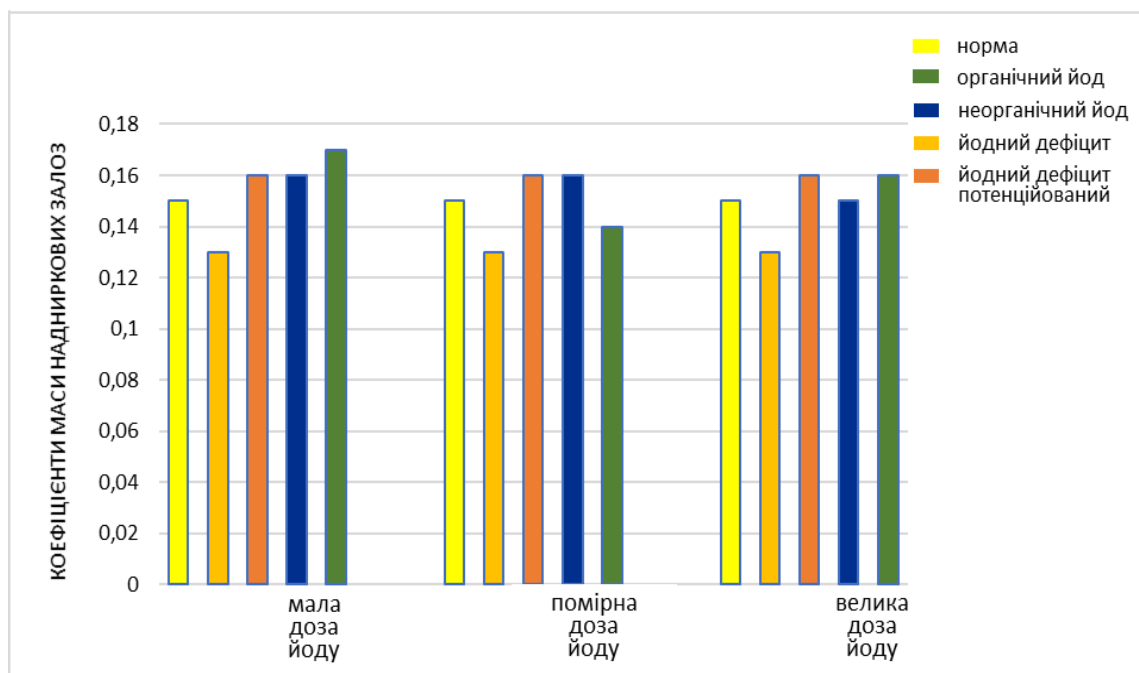


Рис. 2. Порівняльні характеристики змін коефіцієнтів маси надниркових залоз при коригуванні потенційованого йодного дефіциту малою, середньою та великою дозами органічного і неорганічного йоду

У такому разі одночасне зменшення коефіцієнтів маси щитоподібних і надниркових залоз вказує на їх узгоджену діяльність при прийманні помірної дози органічного йоду. Приймання великої дози органічного йоду (щурі групи 6) викликало зростання коефіцієнтів маси надниркових залоз і печінки до $0,16 \pm 0,008$ од. та $45,20 \pm 0,29$ од., що було вірогідно більше, ніж у щурів, які споживали його менші дози ($p < 0,05$). Зауважимо, що коефіцієнт маси надниркових залоз щурів обговорюваної групи був на рівні його значення в контролі К3 ($p > 0,05$), тоді як коефіцієнт маси печінки був дещо більшим. Одночасне зростання коефіцієнтів маси надниркових залоз і печінки в обговорюваних умовах потенційованого аліментарного дефіциту йоду може свідчити, що велика доза органічного йоду значно активізує функціональну діяльність щитоподібної залози. Порівняльні характеристики змін коефіцієнтів маси печінки представлено на рис. 3.

Під впливом неорганічного йоду характер змін досліджуваних показників був іншим. Так, коефіцієнти маси щитоподібних залоз щурів, які споживали його малу та помірну дози (групи 7 і 8), наближалися один до одного (відповідно $0,19 \pm 0,004$ од. та $0,18 \pm 0,008$ од.; $p < 0,001$) та були більшими, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$) і вірогідно меншими за показники в контролі К3 ($p < 0,001$).

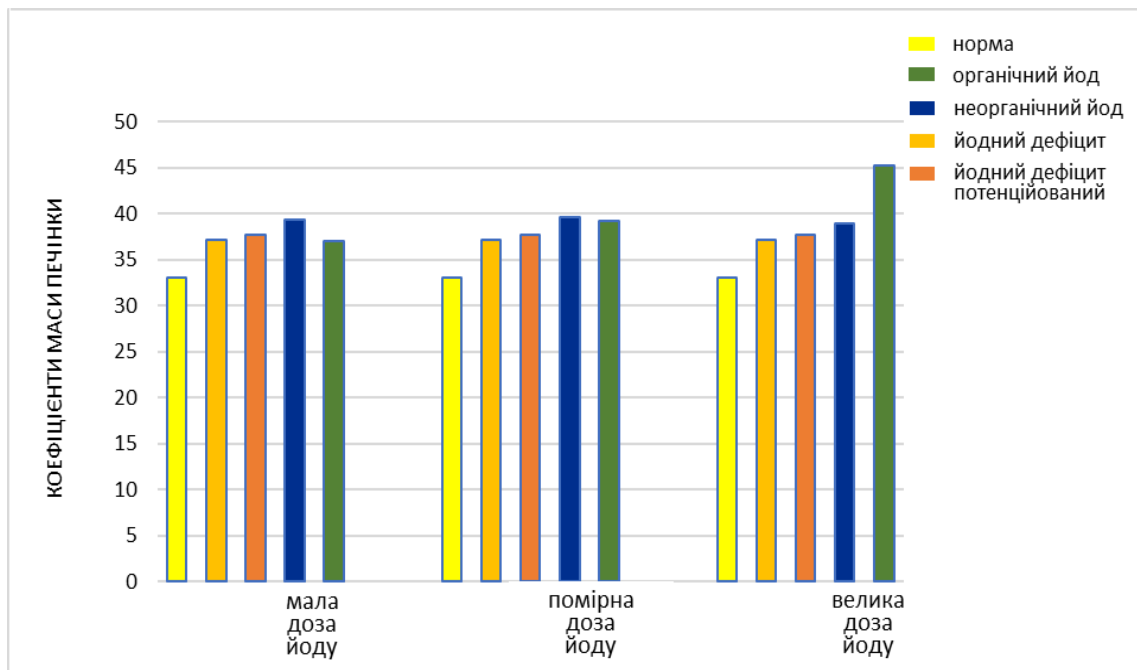


Рис. 3. Порівняльні характеристики змін коефіцієнтів маси печінки при коригуванні потенційованого йодного дефіциту малою, середньою та великою дозами органічного і неорганічного йоду

Споживання щурами групи 9 неорганічного йоду у великій дозі викликало суттєве (до $0,14 \pm 0,007$ од.) зменшення коефіцієнта маси щитоподібної залози: щодо показників у групах 7 і 8 $p < 0,05$, щодо показників у групах K2 та K3 $p < 0,001$, щодо показника інтактних щурів групи K1 $p < 0,05$.

Отримані дані свідчать, що в обговорюваних умовах реагування щитоподібної залози на малу і помірну дози неорганічного йоду було доволі подібним, тоді як його велика доза мала більший активізувальний вплив.

Цифрові параметри коефіцієнтів маси надниркових залоз щурів, які споживали неорганічний йод, суттєво відрізнялися від показників у контрольних групах K1 та K3 ($p < 0,05$). Водночас напрям їхніх змін нагадував напрям змін коефіцієнтів маси щитоподібної залози: при прийманні малої та помірної доз неорганічного йоду показники були майже однаковими ($p > 0,05$), тоді як споживання його великої дози сприяло зменшенню досліджуваного показника до нормального значення $0,15 \pm 0,006$ од. (щодо показників у групах 7 та 8 $p < 0,05$; щодо показника в групі K1 $p > 0,05$).

Порівняння впливу органічного і неорганічного йоду на коефіцієнти маси надниркових залоз показало, що при споживанні органічного йоду спостерігалось два періоди зростання обговорюваного показника, які відповідали малій та великій дозам; при прийманні неорганічного йоду цифрові значення коефіцієнту поступово зменшувалися. Установлене може бути ознакою меншого впливу неорганічного йоду на активність тиреоїдно-адреналової функціональної осі.

Параметри коефіцієнтів маси печінки щурів, які споживали досліджувані дози неорганічного йоду, перебували на одному рівні в $39,00$ – $39,70$ од. ($p > 0,5$). Проте їхні більші, ніж в інтактних щурів ($p < 0,05$), цифрові значення можуть вказувати, що спожитий неорганічний йод активізує метаболічні перетворення в печінці. Порівняння коефіцієнтів маси печінки щурів, які споживали неорганічний і органічний йод, показало відмінність лише при дії його великої дози ($39,00 \pm 0,20$ од. щодо $45,20 \pm 0,29$ од.; $p < 0,05$). Отримані дані можуть вказувати на меншу активність перетворення тиреоїдних гормонів у печінці при прийманні неорганічного йоду.

• Дослідження маси тіла

При дослідженні впливу йоду різної хімічної природи на масу тіла установлено, що її тижневі прирости у щурів, які перебували в умовах некоригованого потенційованого йододефіциту (контрольна група К3), були нерівномірними: показники зважування після першого тижня спостереження були більші за фонові на 49%, тоді як упродовж наступних трьох тижнів вони сумарно зросли тільки на 22%. Нами не встановлено відмінностей між результатами зважувань IV та V, оскільки дефіцитом маси в 3%, що є в межах допустимої статистичної похибки, доцільно знехтувати. За весь період спостереження маса тіла щурів цієї групи зросла до $241 \pm 3,6$ г (щодо початкових $141 \pm 3,7$ г; $p < 0,05$), що становило 72% і було в 2,7 рази більшим, ніж у інтактних щурів контрольної групи К1 ($p < 0,001$). Про те, що мерказоліл у дозі 3 мг/кг маси тіла потенціює явища йодного голодування і викликає гіпотиреоз, свідчить порівняння особливостей приросту маси тіла щурів груп К2 та К3: хоча після закінчення періоду спостереження маса їх тіла зросла майже на однакову величину (відповідно 75% та 72%), прирости маси, що були визначені при зважуванні II після першого тижня дослідження, суттєво відрізнялися – 30% у щурів групи К2 порівняно з 49% в групі К3 ($p < 0,001$). Динаміку приростів маси тіла представлено на рис. 4.

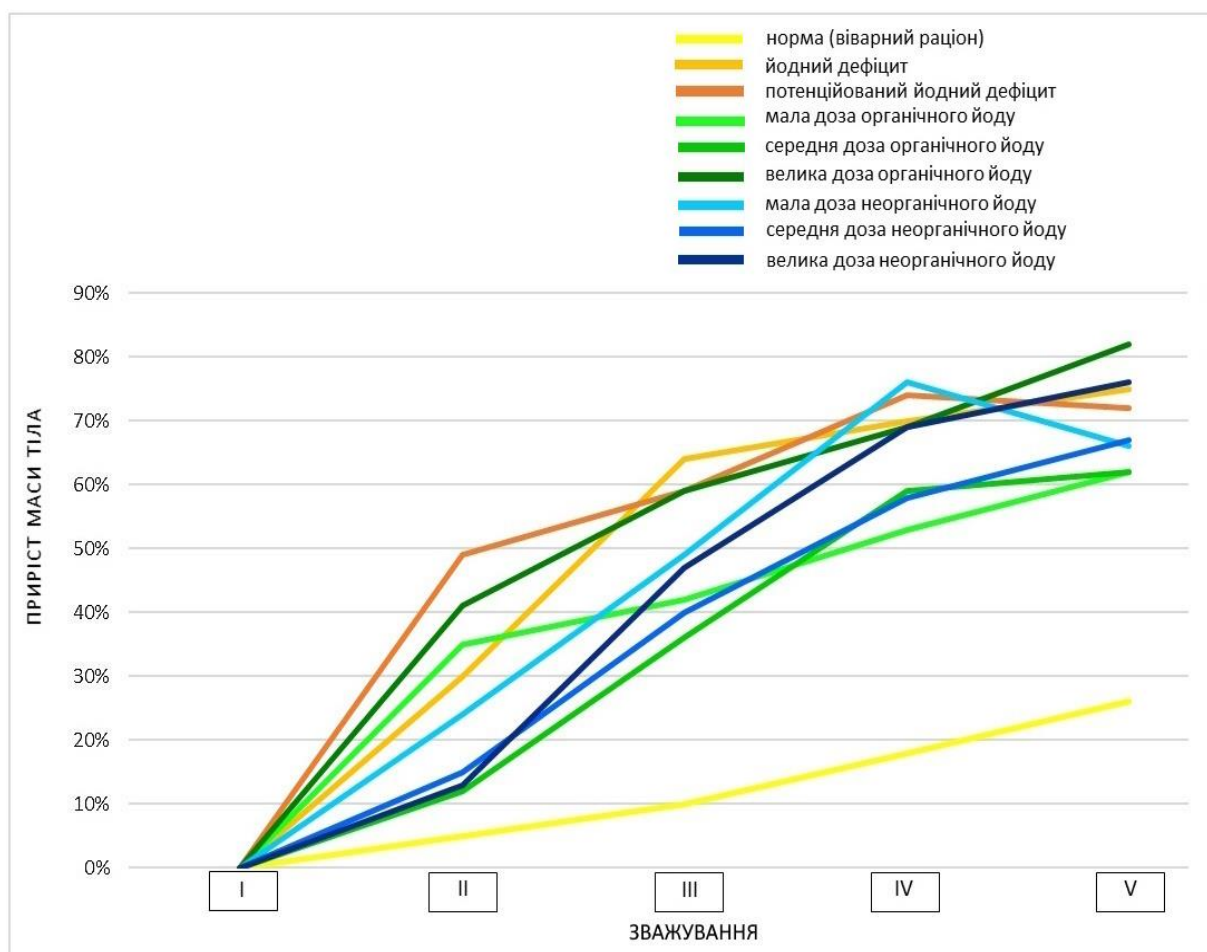


Рис. 4. Порівняльні характеристики приростів маси тіла при коригуванні потенційованого йодного дефіциту малою, середньою та великою дозами органічного і неорганічного йоду

Упродовж першого тижня дослідження маса тіла щурів групи 4, які споживали малу дозу органічного йоду, зросла на 35% до $190 \pm 3,4$ г (відносно початкових $141 \pm 3,2$ г; $p < 0,05$). Згодом стан потенційованого гіпотиреозу підлягав достатньо ефективній корекції, на що вказують результати зважувань III, IV та V, під час яких було встановлено, що зростання маси тіла щурів обговорюваної групи відбувалося плавно і поступово: кожне наступне

зважування було більшим від попереднього на 7%, 11% та 9% відповідно. На кінець дослідження маса тіла щурів групи 4 зросла до $229,0 \pm 3,4$ г ($p < 0,05$), а її загальний приріст становив 62%.

Збагачення раціону щурів групи 5 помірною кількістю органічного йоду викликало помірне збільшення маси тіла у перший тиждень дослідження – результати зважування II були на 12% більші за початкові ($p < 0,05$). За другий і третій тижні спостереження її зростання було більшим за попередні зважування на 14% та 23% ($p < 0,05$). Проте в останній тиждень споживання обговорюваної дози органічного йоду маса тіла щурів цієї групи практично не збільшилася – її приріст був у межах статистичної похибки (3%). Загальне зростання маси тіла щурів обговорюваної групи за період спостереження було 62% ($240 \pm 3,4$ г щодо початкових $148 \pm 3,7$ г; $p < 0,05$).

Споживання великої дози органічного йоду (група 6) викликало значне зростання маси тіла щурів у перший тиждень експерименту: результати зважування II перевищували фонові показники (зважування I) на 41% і досягали $197 \pm 3,7$ г ($p < 0,05$). Упродовж другого тижня зростання маси тіла щурів цієї групи дещо уповільнилося: 18% ($223 \pm 3,07$ г; $p < 0,05$). Така тенденція зберігалася до закінчення дослідження – зростання маси тіла щурів було поступовим і помірним (10% та на 13% відповідно при зважуваннях у наступні два тижні; $p < 0,05$). Загальне зростання маси тіла щурів обговорюваної групи за період дослідження було значним і становило 82% ($255 \pm 3,1$ г щодо початкових $140 \pm 3,7$ г; $p < 0,05$), з яких 59% припали на перші два тижні спостереження.

Збагачення раціону щурів груп 7 і 8 неорганічним йодом у малій та помірній дозах викликало значне збільшення маси тіла – за період дослідження вона зросла на 66% та 63%, при цьому показники тижневих приростів в обговорюваних групах відрізнялися. Так, при споживанні малої кількості неорганічного йоду маса тіла щурів групи 7 упродовж перших трьох тижнів рівномірно зростала на практично однакові величини – 24%, 25% та 27%. Проте на четвертий (останній) тиждень спостереження вона зменшилася – показники зважування V були меншими за результати зважування IV на 10% ($234 \pm 3,1$ г відносно $248 \pm 3,1$ г; $p < 0,05$), що на нашу думку є ознакою помірного посилення активності щитоподібної залози внаслідок сумарії ефектів дії малої дози неорганічного йоду. Характер щотижневих приростів маси тіла щурів групи 8 був інакшим. Найбільший з них (25%) установлено на другому тижні спостереження; на першому та третьому тижнях маса тіла помірно зросла на менші, доволі близькі величини – 15% та 18% відповідно. Протягом четвертого тижня спостереження у щурів групи 8 обговорюваний показник зріс незначно – на 9% до $234 \pm 3,3$ г при зважуванні V (щодо $222 \pm 3,6$ г під час зважування IV; $p < 0,05$).

Споживання щурами групи 9 великої дози неорганічного йоду супроводжувалося найбільшим приростом маси тіла на четвертому тижні дослідження – результати зважування IV були більшими, ніж зважування III на 22% ($214 \pm 3,8$ г порівняно з $246 \pm 3,8$ г; $p < 0,05$). Зростання показників маси тіла зареєстровано також при зважуваннях II та III, результати яких були більші, ніж показники попередніх зважувань на 13% і 14% ($p < 0,05$). Загальне збільшення маси тіла при прийманні великої дози неорганічного йоду було 76% і досягало $256 \pm 3,7$ г (відносно початкових $145 \pm 3,6$ г; $p < 0,05$).

Отже, за умов потенційованого йододефіциту приймання йоду мало виразний вплив на масу тіла: параметри її щотижневих приростів та кінцеві показники зумовлювалися фактом споживання йоду та його дозою. Порівняння характеру тижневих приростів маси тіла щурів, які споживали різні дози органічного йоду, показало їх відмінність від таких в інтактних тварин групи 1 (K1); при цьому у щурів, які споживали велику дозу йоду, він нагадував такий у групі 3 (K3). При споживанні малої та великої доз органічного йоду найбільший тижневий приріст маси тіла спостерігався в перший тиждень спостереження; надалі показники зростання були меншими. Водночас при споживанні помірної дози органічного йоду спостерігався один підйом (щодо попереднього зважування) на 23% на третьому тижні. Такі відмінності в динаміці збільшення маси тіла, на нашу думку, вказують на існування відмінностей в особливостях впливу на організм різних доз органічного йоду. Вагомим

підтвердженням цього можуть бути результати останнього зважування. Було встановлено, що у щурів, які приймали малу дозу органічного йоду, маса тіла була на 5% меншою, ніж у контрольній групі КЗ, тоді як при споживанні великої дози органічного йоду вона була на 5% більшою. З огляду на те, що кінцеві показники маси тіла були найбільшими саме при споживанні цієї дози, встановлене може вказувати на те, що мала і помірна дози органічного йоду посилюють інтенсивність метаболічних процесів, тоді як характер впливу великої дози органічного йоду має певні ознаки порушення функціональної рівноваги в системі “щитоподібна залоза”, що потребує детальнішого дослідження.

Приймання досліджуваних кількостей йоду в складі неорганічного йоду впливало на показники приростів маси тіла щурів по-іншому. Споживання малої дози супроводжувалося рівномірним збільшенням показників маси тіла упродовж перших трьох тижнів: її прирости від зважування до зважування зростали практично на однакову величину, що, на нашу думку, є ознакою помірного активування діяльності щитоподібної залози та позитивного впливу обговорюваної дози на метаболізм. При споживанні помірної та великої доз неорганічного йоду ми простежили певні паралелі – найбільші показники приросту маси тіла в них спостерігалися на другому тижні дослідження, дещо менші (18% та 15% відповідно) – на третьому. Проте показники кінцевого зважування щурів у цих групах відрізнялися – збільшення на 63% при споживанні помірної дози та на 76% у тварин, у раціон яких надходила велика доза. Таку відмінність у показниках ми вважаємо ознакою існування відмінностей у впливі зазначених доз неорганічного йоду на щитоподібну залозу, а отже й на метаболізм у цілому.

Висновки

1. При коригуванні потенційованого дефіциту йоду йодовмісними середниками динаміка маси тіла та показники коефіцієнтів маси щитоподібної залози, надниркових залоз і печінки є інформативним свідченням про особливості функціонування щитоподібної залози на системно-соматичному ієрархічному рівні. Отримані дані розширюють відомості про інтегрування щитоподібної залози в загальну структуру організму за умов, несприятливих для її діяльності.

2. Інтенсивне зростання маси тіла щурів через тиждень після переходу зі стандартного віварного корму на йододефіцитний раціон з додаванням тиреостатичного препарату (визначене нами як стан ініціації потенційованої йодної депривації) вказує на суттєві розлади метаболізму, спричинені прийманням мерказолілу в дозі 3 мг/кг маси тіла.

3. Суттєва відмінність у 19% між показниками приростів маси тіла щурів в кінці першого тижня дослідження за умов потенційованого йододефіциту (49%) та непотенційованого йододефіциту (30%) вказує на поглиблення тиреостатичним препаратом явищ йодного голодування на тлі недостатньої адаптації організму до йодної депривації.

4. При прийманні зростаючих доз органічного йоду зменшення коефіцієнтів маси щитоподібної і надниркових залоз на тлі збільшення коефіцієнтів маси печінки свідчить про його інтенсивний вплив на процеси гормонопоезу і метаболізму тиреоїдних гормонів. Незначні відмінності показників коефіцієнтів маси щитоподібної і надниркових залоз при прийманні неорганічного йоду в малій і помірній дозах з тенденцією до їх нормалізації при прийманні великої дози на тлі відсутності змін коефіцієнта маси печінки вказують на помірніший вплив неорганічного йоду. Наведене підтверджує залежність маси тіла, коефіцієнтів маси щитоподібної залози, надниркових залоз і печінки від хімічної природи та дози спожитого йоду.

5. При споживанні великої дози органічного і неорганічного йоду прирости маси тіла при заключному зважуванні щурів (82% та 76% відповідно) були доволі близькими, проте при проміжних зважуваннях найбільші прирости були зареєстровані на різних тижнях спостереження: при прийманні органічного йоду – на першому тижні, при прийманні неорганічного йоду – на другому та третьому тижнях. Отримані відомості логічно трактувати як прояв різних етапів пристосування організму до споживання йоду різної

хімічної природи при потенційованому йододефіциті. Підтвердженням припущення щодо етапного пристосування до коригування йодом проявів потенційованого йодного дефіциту можна вважати дані про найменші показники заключного зважування у щурів, які споживали помірну дозу йоду незалежно від його хімічної природи.

У підсумку доцільно зазначити, що визначення маси тіла та внутрішніх органів, попри уявну простоту виконання, є джерелом цінної інформації про стан щитоподібної залози та організму в цілому.

Література:

1. von Bertalanffy, L. (1972). The history and status of General Systems Theory. *The Academy of Management Journal*, 15(4), 407-426.
2. Автандилов Г. Г. *Медицинская морфометрия: руководство*. М.: Медицина, 1990. 384 с.
3. Ryabukha, O. I. (2020). Conceptual approaches to the study of the thyroid gland at different levels of its integration into the body. *Endocrinology and Disorders*, 4(1), 1-4.
4. Panicker, V., Wilson, S. G., Walsh, J. P., Richards, J. B., Brown, S. J., Beilby, J. P., ... Spector, T. D. (2010). A locus on chromosome 1p36 is associated with thyrotropin and thyroid function as identified by genome-wide association study. *Am. J. Hum. Genet*, 87, 430-435.
5. Editorial. (2013). The untapped potential of the thyroid axis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 1(3), 163.
6. Wouters, H. J. C. M., Slagter, S. N., Muller Kobold, A. C., van der Klauw, M. M., Wolffenbuttel, B. H. R. (2020). Epidemiology of thyroid disorders in the Lifelines Cohort Study (the Netherlands). *PloS one*, 15(11), e0242795.
7. American Thyroid Association. (2021). General Information. Retrieved from: <https://www.thyroid.org/media-main/press-room>
8. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 4. С. 19-25.
9. Arzhanov, I. Y., Buniatov, M. R., Ushakova, G. A. (2017). The thyroid status of a conditionally healthy adult population of Prydniprovnia. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(4), 554-558.
10. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301-316.
11. Moini, J., Pereira, K., Samsam, M. (2020). *Epidemiology of thyroid disorders*. Elsevier. 320 p.
12. Chung, H. R. (2014). Iodine and thyroid function. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 8-12.
13. Кравченко В. І., Медведєв Б. К. Біологічна роль йоду та йодна недостатність як патогенетичний фактор виникнення тиреоїдної патології у вагітних та її профілактика. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 2. С. 111-118.
14. Дубоссарская Ю. А., Дубоссарская З. М. Физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами. *Репродуктивная эндокринология*. 2014. № 1. С. 7-12.
15. Fekete, C., Lechan, R. M. (2014). Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocrine Reviews*, 35(2), 159-194.
16. Warner, A., Mittag, J. (2012). Thyroid hormone and the central control of homeostasis. *Journal of Molecular Endocrinology*, 49(1), R29-R35.
17. Baksi, S., Pradhan, A. (2021). Thyroid hormone: sex-dependent role in nervous system regulation and disease. *Biology of sex differences*, 12(1), 25.
18. Daher, R., Yazbeck, T., Jaoude, J. B., Abboud, B. (2009). Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World Journal of Gastroenterology*, 15(23), 2834-2838.
19. Рябуха О.І. До структурних та функціональних передумов виникнення тиреоїдної патології (огляд літератури). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2. С. 16-24.
20. Keenan, D. M., Pichler, H. J., Veldhuis, J. D., von Wolff, M. (2020). Regulation and adaptation of endocrine axes at high altitude. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 318(2), E297-E309.

21. Mense, M. G., Boorman, G. A. (2018). Thyroid Gland. In *Boorman's Pathology of the Rat*, 2nd Edition (pp. 669-686). Academic Press.
22. Sorrenti, S., Baldini, E., Pironi, D., Lauro, A., D'Orazi, V., Tartaglia, F., ... Ulisse, S. (2021). Iodine: Its role in thyroid hormone biosynthesis and beyond. *Nutrients*, 13, 4469.
23. Устінов О. В. Здоров'я щитовидної залози: інформація для лікарів і пацієнтів. *Український медичний часопис*. 2020-05-26. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/178989/zdorov-ya-shhitovidnoyi-zalozii-informatsiya-dlya-likariv-i-patsiyentiv>
24. Ткачук В. В., Величко В. І., Ткачук І. В. Йододефіцит та йододефіцитні захворювання. *Практикуючий лікар*. 2021. № 3. С. 45-50.
25. Johannesen, H. L., Andersen, S., Andersen, S. L., Nielsen, K. R., Weihe, P., Petersen, M. S., Veyhe, A. S. (2023). Iodine nutrition with North Atlantic living: the Faroese adolescents. *Journal of Nutritional Science*, 12, e17.
26. Ittermann, T., Albrecht, D., Arohonka, P., Bilek, R., de Castro, J. J., Dahl, L., ... Völzke, H. (2020). Standardized map of iodine status in Europe. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 30(9), 1346-1354.
27. Eastman, C. J., Zimmermann, M. B. (2018, February 6). The iodine deficiency disorders. *Endotext*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285556/>
28. Зелінська Н. Б., Глоба Є. В. Вплив йоду і селену на розвиток захворювань щитоподібної залози. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016. № 1. С. 43-49.
29. Матасар І. Т., Кравченко В. І., Петрищенко Л. М., Водоп'янов В. М. Соціально-екологічна та медична проблеми нестачі йоду серед населення України. *Єдине здоров'я та проблеми харчування України*. 2021. № 1. С. 82-95.
30. Сорокман Т. В. Показники розвитку дітей шкільного віку, які проживають в умовах йодного дефіциту. *Здоров'я ребенка*. 2015. № 2. С. 40-44.
31. Costeira, M. J., Oliveira, P., Santos, N. C., Ares, S., Saenz-Rico, B., de Escobar, G. M., Palha, J. A. (2011). Psychomotor development of children from an iodine-deficient region. *The Journal of Pediatrics*, 159(3), 447-453.
32. Bath, S. C. (2019). The effect of iodine deficiency during pregnancy on child development. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 78(2), 150-160.
33. Zhou, Q., Xue, S., Zhang, L., Chen, G. (2022). Trace elements and the thyroid. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 904889.
34. Fiore, M., Conti, G. O., Caltabiano, R., Buffone, A., Zuccarello, P., Cormaci, L., ... Ferrante, M. (2019). Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: A brief review. *Int J Environ Res Public Health*, 16(7), 1185.
35. Liu, M., Song, J., Jiang, Y., Liu, Y., Peng, J., Liang, H., ... Zhang, J. (2021). A case-control study on the association of mineral elements exposure and thyroid tumor and goiter. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208, 111615.
36. Антоненко А. М., Коршун М. М. Фактори навколишнього середовища як чинники ризику патології щитоподібної залози (перше повідомлення). *Довкілля і здоров'я*. 2016. № 3. С. 74-79.
37. Антоненко А. М., Коршун М. М. Фактори навколишнього середовища як чинники ризику патології щитоподібної залози (аналітичний огляд літератури, друге повідомлення). *Довкілля і здоров'я*. 2017. № 1. С. 59-64.
38. Корзун В. Н., Воронцова Т. О. Вплив природних і техногенних чинників на функцію щитоподібної залози (огляд літератури). *Довкілля та здоров'я*. 2019. № 3, С. 61-68.
39. Ryabukha, O. I., Fedorenko, V. I. (2021). Environmental determinants of thyroid pathology. *Medicni Perspektivi*, 26(3), 169-178.
40. Косминіна Н. С., Гнатейко О. З., Печеник С. О., Чайковська Г. С. Вплив екологічно несприятливого довкілля на формування тиреоїдної патології в дітей на фоні йодного дефіциту. *Здоров'я дитини*. 2014. № 1. С. 45-48.
41. Косминіна Н. С., Кеч Н. Р. Порівняльна характеристика функціонального стану щитоподібної залози у дітей, які проживають в екологічно забруднених йододефіцитних регіонах з різними шляхами поступлення ксенобіотиків. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 2. С. 69-72.

42. Воронцова З. А., Ушаков И. Б., Хадарцев А. А., Есауленко И. Э., Гонтарев С. Н. *Морфофункциональные соотношения при воздействии импульсных электромагнитных полей*: монография / Под ред. И. Б. Ушакова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО “Белгород. обл. типография”, 2012. 368 с.
43. Kunt, H., Şentürk, İ., Gönül, Y., Korkmaz, M., Ahsen, A., Hazman, Ö., ... Songur, A. (2016). Effects of electromagnetic radiation exposure on bone mineral density, thyroid, and oxidative stress index in electrical workers. *OncoTargets Ther*, 9, 745-754.
44. Shahryar, H. A., Lotfi, A., Ghodsi, M. B., Bonary, A. R. (2009). Effects of 900 MHz electromagnetic fields emitted from a cellular phone on the T3, T4, and cortisol levels in Syrian hamsters. *Bull Vet Inst Pulawy*, 53(2), 233-236.
45. Singh, S., Kapoor, N. (2014). Health implications of electromagnetic fields, mechanisms of action, and research needs. *Advances in Biology*. 2014,198609.
46. Asl, J. F., Larijani, B., Zakerkish, M., Rahim, F., Shirbandi, K., Akbari, R. (2019). The possible global hazard of cell phone radiation on thyroid cells and hormones: a systematic review of evidences. *Environmental Science and Pollution Research International*, 26(18), 18017-18031.
47. Тронько М. Д., Пастер І. П., Стаценко О. А., Гирявенко О. Я. 30 років після аварії на Чорнобильській АЕС: огляд публікацій у журналі “Ендокринологія”. *Ендокринологія*. 2016. Т. 21, № 2. С. 166-176.
48. Тронько Н. Д., Комиссаренко И. В., Коваленко А. Е., Омельчук А. В. Папиллярный рак щитовидной железы в Украине в период после аварии Чернобыльской АЭС. *Эндокринология*. 2011. Т. 16, № 1. С. 4-12.
49. Yamashita, S., Suzuki, Sh., Suzuki, S., Shimura, H., Saenko, V. (2018). Lessons from Fukushima: Latest findings of thyroid cancer after the Fukushima nuclear power plant accident. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 28(1), 11-22.
50. Toki, H., Wada, T., Manabe, Y., Hirota, S., Higuchi, T., Tanihata, I., ... Bando, M. (2020). Relationship between environmental radiation and radioactivity and childhood thyroid cancer found in Fukushima health management survey. *Scientific reports*, 10(1), 4074.
51. Кравченко В. І. Йодний дефіцит як причина високої розповсюженості тиреоїдної патології серед населення регіонів, що постраждали після аварії на ЧАЕС. *Журнал НАМН України*. 2016. Т. 22, № 2. С. 222-229.
52. Encarnação, T., Pais, A. A., Campos, M. G., Burrows, H. D. (2019). Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. *Science Progress*, 102(1), 3-42.
53. World Health Organization. (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 / Å. Bergman, J. J. Heindel, S. Jobling, K. A. Kidd, R. T. Zoeller (Eds.). WHO Press, Geneva, Switzerland. 260 p.
54. La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., ... Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(1), 45-57.
55. Kumar, M., Sarma, D. K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Prakash, A., Tiwari, R. (2020). Environmental endocrine-disrupting chemical exposure: Role in non-communicable diseases. *Frontiers in Public Health*, 8, 553850.
56. Calsolaro, V., Pasqualetti, G., Niccolai, F., Caraccio, N., Monzani, F. (2017). Thyroid disrupting chemicals. *Int. J. Mol. Sci*, 18(12), 2583.
57. Bereketoglu, C., Pradhan, A. (2022). Plasticizers: negative impacts on the thyroid hormone system. *Environmental Science and Pollution Research International*, 29(26), 38912-38927.
58. Редька О. Г. Морфофункціональні зміни щитоподібної залози в умовах тривалої дії пестициду 2,4 Д. *Питання біоіндикації та екології*. 2015. Т. 20, № 1. С. 194-201.
59. Leemans, M., Couderq, S., Demeneix, B., Fini, J.-B. (2019). Pesticides with potential thyroid hormone-disrupting effects: A review of recent data. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 743.
60. Löfroth, M., Ghasemimehr, M., Falk, A., Vult von Steyern, P. (2019). Bisphenol A in dental materials – existence, leakage and biological effects. *Heliyon*, 5(5), e01711.

61. Manojlović-Stojanoski, M. N., Filipović, B. R., Nestorović, N. M., Šošić-Jurjević, B. T., Ristić, N. M., Trifunović, S. L., Milošević, V. L.j. (2014). Morpho-functional characteristics of rat fetal thyroid gland are affected by prenatal dexamethasone exposure. *Steroids*, 84, 22-29.
62. Burch H. B. (2019). Drug effects the thyroid. *The New England Journal of Medicine*, 381(8), 749-761.
63. Чмилъ В. Д. Организация и осуществление в Украине контроля за содержанием диоксинов и полихлорированных бифенилов в продовольственном сырье, пищевых продуктах и кормах в соответствии с нормативами Европейского Союза. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. № 3. С. 87-103.
64. Gorini, F., Iervasi, G., Coi, A., Pitto, L., Bianchi, F. (2018). The role of polybrominated diphenyl ethers in thyroid carcinogenesis: Is it a weak hypothesis or a hidden reality? From facts to new perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(9), 1834.
65. Yuan, N., Wang, L., Zhang, X., Li, W. (2020). Bisphenol A and thyroid hormones: Bibliometric analysis of scientific publications. *Medicine*, 99(45), e23067.
66. Andra, S. S., Makris, K. C. (2012). Thyroid disrupting chemicals in plastic additives and thyroid health. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*, 30(2), 107-151.
67. Ramhøj, L., Hass, U., Gilbert, M. E., Wood, C., Svingen, T., Usai, D., ... Axelstad, M. (2020). Evaluating thyroid hormone disruption: investigations of long-term neurodevelopmental effects in rats after perinatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS). *Scientific Reports*, 10, 2672.
68. Du, G., Shen, O., Sun, H., Fei, J., Lu, C., Song, L., ... Wang, X. (2010). Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays. *Toxicological Sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 116(1), 58-66.
69. Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Ghasemi, A., Kabir, A., Azizi, F., Hadaegh, F. (2015). Is dietary nitrate/nitrite exposure a risk factor for development of thyroid abnormality? A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 47, 65-76.
70. Drozd, V. M., Branovan, I., Shiglik, N., Biko, J., Reiners, C. (2018). Thyroid cancer induction: Nitrates as independent risk factors or risk modulators after radiation exposure, with a focus on the Chernobyl Accident. *European Thyroid Journal*, 7(2), 67-74.
71. Knight, B. A., Shields, B. M., He, X., Pearce, E. N., Braverman, L. E., Sturley, R., Vaidya, B. (2018). Effect of perchlorate and thiocyanate exposure on thyroid function of pregnant women from South-West England: a cohort study. *Thyroid Research*, 11, 9.
72. Helbing, C. C., van Aggelen, G., Veldhoen, N. (2011). Triclosan affects thyroid hormone-dependent metamorphosis in anurans. *Toxicol. Sci*, 119(2), 417-418; author reply 419-422.
73. Kheradpisheh, Z., Mirzaei, M., Mahvi, A. H., Mokhtari, M., Azizi, R., Fallahzadeh, H., Ehrampoush, M. H. (2018). Impact of drinking water fluoride on human thyroid hormones: A Case-Control Study. *Scientific Reports*, 8, 2674.
74. Waugh D. T. (2019). Fluoride exposure induces inhibition of sodium/iodide symporter (NIS) contributing to impaired iodine absorption and iodine deficiency: Molecular mechanisms of inhibition and implications for Public Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16, 1086.
75. World Health Organization. (2010). Persistent organic pollutants: impact on child health. WHO-Press, Geneva, Switzerland. 59 p.
76. Demeneix B. A. (2019). Evidence for prenatal exposure to thyroid disruptors and adverse effects on brain development. *European Thyroid Journal*, 8, 283-292.
77. Ghassabian, A., Trasande, L. (2018) Disruption in thyroid signaling pathway: A mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment. *Front. Endocrinol*, 9, 204.
78. Hallinger, D. R., Murr, A. S., Buckalew, A. R., Simmons, S. O., Stoker, T. E., Laws, S. C. (2017). Development of a screening approach to detect thyroid disrupting chemicals that inhibit the human sodium iodide symporter (NIS). *Toxicology in Vitro: an International Journal Published in Association with BIBRA*, 40, 66-78.

79. Priyadarshini, E., Parambil, A. M., Rajamani, P., Ponnusamy, V. K., Chen, Y.-H. (2023). Exposure, toxicological mechanism of endocrine disrupting compounds and future direction of identification using nano-architectonics. *Environmental Research*, 225, 115577.
80. Zimmermann, M. B. (2013). Iodine: deficiency disorders and prevention programs. In *Encyclopedia of Human Nutrition*. 3-rd Edition. (pp. 28-32). Academic Press, Waltham.
81. World Health Organization, Aburto, N., Abudou, M., Candeias, V., Wu, T. (2014). Effect and safety of salt iodization to prevent iodine deficiency disorders: a systematic review with meta-analyses. WHO Press, Geneva, Switzerland.
82. Schaffner, M., Mühlberger, N., Conrads-Frank, A., Rushaj, V. Q., Sroczynski, G., Koukkou, E., ... Rochau, U. (2021). Benefits and harms of a prevention program for iodine deficiency disorders: Predictions of the Decision-Analytic EUthyroid Model. *Thyroid*, 31(3), 494-508.
83. Filipowicz, D., Szczepanek-Parulska, E., Mikulska-Sauermann, A. A., Karaźniewicz-Łada M., Głowska F.K., Szymanowski K., ... Ruchala, M. (2023). Iodine deficiency and real-life supplementation ineffectiveness in Polish pregnant women and its impact on thyroid metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1068418.
84. Kamal, A., Mahmood, A., Zaman, M., Farooq, M., Nasir, B., Islam, N., ... Ahmed, S. (2022). Evaluation of Renns (iodine complex molecule) safety in human beings: An open-labeled clinical study. *Dose-Response: An International Journal*, 20(4), 1-13.
85. Корзун В. Н., Воронцова Т. О., Антонюк І. Ю. Використання органічних сполук йоду. *Екологія і захворювання щитоподібної залози* / за ред. В. Н. Корзуна. К.: Медінформ, 2018. С. 594-599.
86. Ryabukha, O. I. (2018). To the problem of application in hypothyroidism inorganic and organic iodine (review). *Actual problems of transport medicine*, 2, 7-21.
87. Кравченко В. М., Орлова В. О., Лар'яновська Ю. Б., Сахарова Т. С. Дослідження впливу водного екстракту ламинарії на морфологічний стан щитоподібної залози щурів з експериментальним гіпотиреозом, спричиненим перхлоратом натрію. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 6. С. 50-55.
88. Корзун В. Н., Воронцова Т. О., Антонюк І. Ю. Вивчення впливу чорноморських водоростей на функцію щитоподібної залози та профілактику йододефіцитних станів. *Екологія і захворювання щитоподібної залози* / за ред. В. Н. Корзуна. К.: Медінформ, 2018. С. 607-656.
89. Pati, M. P., Sharma, S. D., Nayak, L., Panda, C. R. (2016). Uses of seaweed and its application to human welfare: A review. *Int J Pharm Pharm Sci*, 8(10), 12-20.
90. Ryabukha, O. I. (2018). Substantiation of conceptual apparatus for mathematical studies on the hormone-producing cell activity. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 3, 1(145), 234-237.
91. Ryabukha, O., Dronyuk, I. (2018). The portraits creating method by correlation analysis of hormone-producing cells data. *CEUR Workshop Proceedings-Series*, 2255. 135-145.
92. Ryabukha, O. I. (2017). Ultrastructural features of the follicular thyrocytes' synthetic activity while taking organic iodine under conditions of alimentary iodine deficiency. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 4, 2(140), 134-139.
93. Ryabukha, O. I. (2018). 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*, 3, 179-185.
94. Ryabukha, O. I. (2019). Application of mathematical approaches in medicine on the example of follicular thyrocytes secretory activity study. *World of Medicine and Biology*. 1, 181-187.
95. Ryabukha, O., Dronyuk, I. (2021). Modern approaches to the applying of mathematical methods in the analysis of the transport direction of follicular thyrocytes. *CEUR Workshop Proceedings-Series*, 3038, 302-316.
96. Ryabukha, O. (2022). Features of relationships between ultrastructures of the energy capability profile of follicular thyrocytes in the correction of alimentary iodine deficiency with a low dose of organic and inorganic iodine. *The Medical and Ecological Problems*, 26(3-4), 16-29.

97. Ryabukha, O. I. (2020). Iodine content in white rats thyroid glands in organic and inorganic iodine administration under the conditions of subclinical hyperthyroidism. *Medical and Clinical Chemistry*, 22(1), 91-98.
98. Ryabukha, O. I. (2018). The content of ascorbic acid in the liver and adrenal glands of rats during correction of alimentary hypothyroidism by an iodine of a different chemical nature. *Medical and Clinical Chemistry*, 20(1), 51-58.
99. Ryabukha, O.I. (2020). Peculiarities of thyroidal colloid hormonal activity of white rats' thyrocytes during consumption of organic and inorganic iodine in conditions of potentiated alimentary iodine deficiency. *World of Medicine and Biology*, 4, 193-198.
100. Ryabukha, O. (2018). Body weight as an indicator of the organism's general condition while receiving iodine of organic and inorganic chemical origin under conditions of the optimal iodine supplementing. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 1, 1(142), 97-102.
101. Рябуха О. І., Федоренко В. І. Дослідження впливу органічного йоду на масу тіла, залози внутрішньої секреції і печінки. *Актуальні проблеми профілактичної медицини: матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю "Актуальні проблеми епідеміології, гігієни, мікробіології та туберкульозу"* (Львів, 27–28 січ. 2022 р.). Львів : ЛНМУ, 2022. Вип. 23. С. 210-218.
102. Ryabukha, O.I. (2020). Weight of the thyroid, adrenal glands, and the liver of white rats in the conditions of hyperthyroidism: the possibility of applying indices changes as screening-markers for determining body status effected by organic and inorganic iodine. *Medicni perspektivi*, 25(2), 149-155.
103. Бонашевская Т. И., Беляева Н. Н., Кумпан Н. Б., Панасюк Л. В. Критерии морфофункционального анализа биосистем различного уровня организации. *Морфофункциональные исследования в гигиене: монография*. Москва: Медицина, 1984. С. 76-81.
104. Ryabukha, O., Greguš ml, M. (2019). Correlation analysis as a thyroid gland, adrenal glands, and liver relationship tool for correcting hypothyroidism with organic and inorganic iodine. *Procedia Computer Science*, 160, 598-603.
105. Ryabukha, O., Dronyuk., I. (2019). Applying regression analysis to study the interdependence of thyroid, adrenal glands, liver, and body weight in hypothyroidism and hyperthyroidism. *CEUR Workshop Proceedings-Series*, 2488, 155-164.
106. Спосіб диференційованої профілактики та коригування йодної недостатності в умовах гіпотиреозу сполуками органічного і неорганічного йоду : пат. 140789 Україна : А61К 33/18, А61Р 5/14 / О.І. Рябуха, В.І. Федоренко. № u 2019 088825 ; заявл. 22.07.2019 ; опубл. 10.03.2020. Бюл. № 5. 3 с.
107. Васильцова И. В. Влияние растительных экстрактов на показатели роста и развития лабораторных животных при интоксикации тяжёлыми металлами. *Вестник КрасГАУ*. 2011. № 8. С. 280-284.
108. Sheikhezadi, A., Sadr, S. S., Ghadyani, M. H., Taheri, S. K., Manouchehri, A. A., Nazparvar, B., ... Ghorbani, M. (2010). Study of the normal internal organ weights in Tehran's population. *J Forensic Leg Med*, 17(2), 78-83.
109. Caglar, V., Kumral, B., Uygur, R., Alkoc, O., Ozen, O., Demirel, H. (2014). Study of volume, weight and size of normal pancreas, spleen and kidney in adults autopsies. *Forensic Medicine and Anatomy Research*, 2, 63-69.
110. Mubbunu, L., Bowa, K., Petrenko, V., Silitongo, M. (2018). Correlation of internal organ weights with body weight and body height in normal adult zambians: A case study of Ndola Teaching Hospital. *Anat Res Int*, 2018, 4687538.
111. Gazha, P. A., Andrianov, A. M., Stepaniuk, I. A., Burtненко, L. M., Grinchenko, L. I. (1976). Isolation of iodine-protein components from sea algae. *Prikl Biokhim Mikrobiol*, 12(4), 597-601.
112. Автандилов Г. Г. *Основы количественной патологической анатомии*. М.: Медицина, 2002. 240 с.

12. CYBERSQUATING: CONCEPT, ESSENCE, HISTORY OF EMERGENCE AND PREVENTIVE METHODS OF PROTECTION AGAINST IT IN HEALTH PROTECTION

Valentin Ryzhak

Optimum Media OMD, Kyiv, Ukraine

КІБЕРСКВОТИНГ: ПОНЯТТЯ, СУТНІСТЬ, ІСТОРІЯ ВИНИКНЕННЯ ТА ПРЕВЕНТИВНІ СПОСОБИ ЗАХИСТУ ВІД НЬОГО В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Валентин Рижак

Optimum Media OMD, м. Київ, Україна

Вступ

Охоронна здоров'я розвивається у сфері інформаційних технологій набагато швидше, ніж у сфері лікування або реабілітації. Кожен майстер, лікар, поважна медична компанія мусить для певного розвитку мати свій сайт, а відповідно і домен, який є не простою сукупністю позначень, а, навпаки, своєрідною «візитною карткою» медичного напрямку, системи лікування, компанії, засобом їхньої індивідуалізації, і правильне, актуальне доменне ім'я це адреса, яка робить ресурс ефективним з точки зору його впізнаваності та популярності, а також легким для пошуку користувачами.

Доменні імена використовуються суб'єктами медичної діяльності, які прагнуть розробити свій сайт, який би слугував якщо і не платформою для просування товарів (надання послуг), то принаймні своєрідним рекламним матеріалом таких товарів (послуг).

Цінність та значущість доменних імен зростає, і, водночас, зростає практика так званої «недобросовісної реєстрації» доменного імені, яка отримала назву «кіберсквотинг».

Актуальність теми дослідження

В епоху інформаційних технологій багато аспектів життя в певній мірі переносяться до мережі Інтернет, зокрема це стосується такої сфери, як здоров'я та охорона здоров'я.

Наявність веб-сайту у компанії, лікаря, медичного напрямку є однією із заporук успіху в просуванні. Щоб веб-сайт можна було легко знайти та відрізнити від інших, особливу увагу приділяють вибору доменного імені. Це можна пояснити тим, що в силу своєї природи кожне доменне ім'я є єдиним у світі, унікальним, що надає йому функції ідентифікації та індивідуалізації певних юридичних або фізичних осіб. Неповторність доменних імен зумовлює основу для виникнення великої кількості доменних спорів. Поширеною причиною виникнення доменних спорів є кіберсквотинг. Кіберсквотинг – це реєстрація, користування і/чи продаж доменного імені, що вміщує в собі чужий знак на товари і послуги або інші засоби індивідуалізації або є в вищому ступені подібним до нього, з недобросовісним наміром отримати прибуток від його популярності. Прикладами кіберсквотингу можуть бути такі випадки як реєстрація доменного імені з метою його перепродажу власникові відповідної торговельної марки, реєстрація доменного імені, що є подібним до іншої торговельної марки з метою введення споживача в оману та отримання більшої кількості користувачів сайту тощо або з метою завдати шкоди діловій репутації власнику торговельної марки для отримання комерційної вигоди або з метою очорнити торговельну марку тощо. Кіберсквотинг стрімко розвивається і саме тому важливо, щоб законодавчо держава не

відставала в розвитку від умов сьогодення і могла надати змогу своїм громадянам захистити їхні права.

Мета і задачі дослідження. Цей розділ має за мету показати шляхи протидії такій протиправній діяльності як кіберсквотинг. Відповідно до поставленої мети основними завданнями роботи є:

- визначити поняття та сутності кіберсквотингу;
- дослідити основні етапи історичного розвитку кіберсквотингу і протидії йому;
- сформуванати класифікацію способів захисту від кіберсквотингу;
- розкрити основні механізми превентивного способу захисту від кіберсквотингу.

Об'єкт дослідження – суспільні відносини, які пов'язані із захистом прав на доменні імена.

Предмет дослідження – правові норми, що регулюють відносини у сфері захисту прав на доменні імена та превентивні способи захисту від кіберсквотингу.

Методи дослідження. Відповідно до мети та завдань розділу було взято за основу загальнонаукові та спеціальні методи пізнання правових явищ. Зокрема, було використано догматичний метод, який дозволив сформулювати визначення кіберсквотингу. Історичний метод дав змогу прослідкувати розвиток мережі Інтернет взагалі та кіберсквотингу зокрема, дослідити етапи вдосконалення способів захисту від кіберсквотингу. Метод системного аналізу дозволив розробити класифікацію способів захисту від кіберсквотингу.

Поняття та сутність кіберсквотингу

Незважаючи на те, що кіберсквотинг є дуже розповсюдженим в Україні, визначення кіберсквотингу в українському законодавстві наразі немає.

Для того, щоб сформуванати таке визначення треба проаналізувати етимологію відповідного терміну.

Кіберсквотинг (cybersquatting) – це слово, що складається з двох частин:

- 1) Кібер (cyber) – з англійської: прикметник, який визначає те, що стосується або характеризує культуру комп'ютерів, інформаційних технологій і віртуального простору;
- 2) Сквотинг (squatting) – з англійської: незаконно займання незаселеної будівлі або земельної ділянки [1].

Проаналізувавши етимологію слова «кіберсквотинг» можна дійти висновку, що кіберсквотинг – це незаконне займання кіберпростору.

На багатьох вітчизняних сайтах кіберсквотинг називають новим напрямком бізнесу, котрий стрімко розвивається. Однак, навіть виходячи з аналізу етимології терміну можемо зрозуміти, що кіберсквотинг – це не бізнес, а протиправна діяльність.

Згідно з американським Законом (Актом) про захист споживачів від кіберсквотингу (англійською – Anti-Cybersquatting Piracy Act, більш відомий як Anticybersquatting Consumer Protection Act) кіберсквотери – це ті, хто з недобросовісним наміром отримати вигоду від популярності іншої торговельної марки реєструють, продають чи користуються доменом, який вміщує в собі найменування цієї торговельної марки, або є дуже подібним до назви цієї торговельної марки, але не пов'язаний з товарами і послугами, в яких використовується ця торговельна марка [2].

Законом про захист споживачів від кіберсквотингу затверджено дев'ять факторів, за допомогою яких можна визначити чи мав місце недобросовісний намір:

1. Чи має реєстрант права на торговельну марку або інші права інтелектуальної власності на відповідне ім'я.
2. Чи містить доменне ім'я юридичне, загальне найменування або ім'я реєстранта.
3. Чи мало місце попереднє використання реєстрантом цього доменного імені з метою добросовісної пропозиції товарів і послуг.
4. Чи мала місце наявність некомерційного добросовісного використання реєстрантом марки, що вказана в домені.

Судова практика визнає добросовісним використанням порівняльну рекламу, коментар, критику, або пародію [3, с.162].

5. Чи мала місце наявність у реєстранта мети очорнити торговельну марку, що може завдати шкоди його діловій репутації, відвадити споживачів від веб-сайту власника торговельної марки для отримання комерційної вигоди.

6. Чи мала місце пропозиція реєстранта передати, продати чи іншим чином відступити доменне ім'я без попереднього його використання або без попереднього наміру використання в добросовісній пропозиції товарів та послуг; наявність подібної поведінки реєстранта в минулому.

7. Чи мало місце умисне надання недостовірної контактної інформації в контактній заявці на реєстрацію доменного імені або наявність такої поведінки в минулому.

8. Чи мала місце реєстрація або придбання реєстрантом декількох доменних імен, які ідентичні або дуже подібні до інших знаків торговельних марок.

9. Чи є знак широковідомим та ступінь його впізнаваності [2].

Знаючи ці ознаки, можемо проаналізувати визначення кіберсквотингу, яке подається у науковій літературі.

Кембріджський словник визначає кіберсквотинг як ситуацію, в якій хтось платить за відоме ім'я, як інтернет-адресу, щоб мати змогу пізніше продати його за високу ціну особі або організації з таким ім'ям [4].

Оксфордський словник трактує кіберсквотинг як практику реєстрації імен, особливо імен відомих компаній чи брендів, як інтернет-доменів, з метою перепродати їх і отримати прибуток [1].

Ці визначення є досить поверхневими, оскільки в них:

по-перше, не вказано, що ця діяльність є незаконною,

по-друге, поняття отримання прибутку звужене тільки до продажу доменного імені (кіберсквотери можуть отримувати прибуток від помилкового входу споживачем на веб-сайт через подібність імен тощо).

Хоча треба зазначити, що слово «практика» у Оксфордському словнику трохи вірніше визначає кіберсквотинг, ніж «ситуація» у Кембріджському словнику, оскільки кіберсквотинг є незаконною діяльністю, а не збігом обставин.

Єдиною згадкою про кіберсквотинг в українських офіційних джерелах у 2015 році була стаття на урядовому Інтернет-порталі, що визначала кіберсквотинг, як мережеве рейдерство, що передбачає реєстрацію доменних імен, співзвучних з назвами відомих компаній чи організацій, аби потім їх перепродати або розмістити рекламу та отримати на цьому надприбуток [5].

Розберемо, чому це визначення не є правильним.

По-перше, кіберсквотинг – не є захопленням доменного імені (рейдерством), а частіше за все це законна реєстрація доменного імені, яке використовується з недобросовісним наміром або було зареєстровано для подальшого перепродажу.

По-друге, перепродаж доменного імені та розміщення реклами не є вичерпним переліком цілей кіберсквотингу (наприклад, можливе здійснення підприємницької діяльності з використанням домену, який містить чужий знак для товарів і послуг з метою введення споживача в оману чи перешкоджання отримання прибутку власнику відповідного знака тощо).

Зважаючи на необхідність уникнення подібних вад, можна сформулювати таке визначення кіберсквотингу.

Кіберсквотинг – це реєстрація, користування і/чи продаж доменного імені, що вміщує в собі чужий знак на товари і послуги або інші засоби індивідуалізації або є в вищому ступені подібним до нього, з недобросовісним наміром отримати прибуток від його популярності.

Оскільки кіберсквотинг є дуже розповсюдженим і розвинутим правопорушенням, його можна поділити на декілька видів:

- Брендний кіберсквотинг – кіберсквотери реєструють доменні імена, які так чи інакше відображають назву відомих брендів, торговельних марок, з метою продажу цих імен власнику торговельної марки з максимальним прибутком або для отримання прибутку від реєстрації і/чи використання цього доменного імені іншим чином. Цей вид кіберсквотингу є порушенням прав власника торговельної марки.

Історія сучасного кіберсквотингу знає багато судових спорів про захист прав власника знаку в таких випадках. Яскравий приклад - справа відносно доменного імені Google.ua.

- Іменний кіберсквотинг – реєстрація доменних імен, що є ідентичними іменам, прізвищам відомих людей. Навіть якщо такий домен (типу poroshenko.ua) не вдасться продати потенційно привабливому покупцеві, його власник завжди може розраховувати на велику відвідуваність такого сайту, від декількох десятків тисяч відвідувачів на добу і більше.

Часто кіберсквотери, що заволоділи подібними доменними іменами, використовують їх як засіб для шантажу. Це може обернутися кримінальною відповідальністю, але не дивлячись на це деякі кіберсквотери йдуть на ризик і намагаються продати такі доменні імена тим, хто буде в цьому зацікавлений.

Часто вважають, що на відміну від брендового кіберсквотингу при іменному практично неможливо виграти судову справу щодо спірного доменного імені. Однак з цим погодитись не можна. По-перше, кожна особа може зареєструвати своє ім'я як торговельну марку. По-друге, засноване на використанні імені чи прізвища спірне доменне ім'я, зареєстроване особою, яка не має відповідного прізвища чи ім'я може бути переделеговане або анульоване.

Відомо про багато доменних спорів щодо іменного кіберсквотингу. Джулія Робертс зареєструвала своє ім'я як торговельну марку і виграла суд однойменний домен [6]. Подібний випадок відбувся і з Мадонною: вона виграла собі доменне ім'я Madonna.com [7]. Патрісія Каас уникла скандалу і відвоювала сайт з доменом patriciaaas.com, де кіберсквотери розмістили порноресурс. Відомий музикант Стінг також вирішував спір про доменне ім'я sting.com, але програв справу.

- Тайпсквотинг – реєстрація доменних імен, схожих за написанням з доменами відомих сайтів, марок, брендів з метою отримання вигоди від трафіку цільового доменного імені, що є власністю іншої особи (діє за принципом допущеної помилки) [8]. Багато користувачів часто помиляються при наборі адреси певного сайту в адресному рядку браузера. На цьому непогано можна заробити, залучаючи неуважних відвідувачів на свій сайт. Але тайпсквотинг використовується не лише з такою метою, іноді на такому сайті розміщують компромат на оригінал. З'явився цей кіберсквотинг пізніше, ніж інші, можливо, як результат пошуку кіберсквотерами нових підходів для отримання прибутку на фоні посилення боротьби з «класичним» кіберсквотингом.

Прикладами тайпсквотингу можуть бути gooogle.com замість google.com, prawda.ua замість pravda.ua тощо.

- Захисний кіберсквотинг – це абсолютно некомерційний вид кіберсквотингу, власне, значення його вже впливає з назви: реєстрація доменів з метою захисту від кіберсквотерів. Це роблять завбачливі компанії або приватні особи, які припускають, що їх знак може бути використано проти них шляхом реєстрації відповідного доменного імені. Таким чином, намагаючись максимально убезпечитись, власники знаків для товарів і послуг намагаються реєструвати у всіх зонах ідентичні доменні імена чи близькі за написанням доменні імена із всілякими додатками, включаючи додатки негативного змісту.

Історія виникнення і розвитку кіберсквотингу

Історія кіберсквотингу нерозривно пов'язана з історією доменних імен, оскільки саме доменне ім'я є предметом цього правопорушення, а кіберсквотинг, в свою чергу, є найпоширенішою причиною судових спорів про права на доменні імена.

Закон України «Про охорону прав на знак для товарів та послуг» визначає доменне ім'я як ім'я, що використовується для адресації комп'ютерів і ресурсів в Інтернеті [9].

В українському законодавстві існують і інші визначення доменних імен. Згідно з Постановою Кабінету Міністрів «Про затвердження Порядку підключення до глобальних мереж передачі даних» від 12.04.2002 № 522 доменне ім'я – буквено-цифровий вираз, що ідентифікує будь-який комп'ютер абонента у мережі Інтернет [10].

Доменні імена були задумані, щоб замінити рядок чисел, який є фізичною IP-адресою. Це сталося на початку 80-х років з введенням систем доменних імен (DNS), що дозволило використовувати буквено-цифрові ідентифікатори замість незрозумілих користувачу IP-адрес.

Так 15 березня 1985 року був зареєстрований перший інтернет-домен Symbolics.com. Однак через те, що інтернет в той час тільки починав свій розвиток, і сайтів в їх нинішньому вигляді ще не існувало, в тому ж році було зареєстровано ще всього 5 доменних імен. Доменній зоні .com знадобилося більше 10 років, щоб досягти показника в один мільйон доменів [11].

Із розвитком популярності доменних імен виникла потреба в їх систематизації. Так домени почали ділити на рівні, а також з'явився поділ доменних імен на gTLD (generic Top-Level Domain, українською – загальний домен верхнього рівня та ccTLD (country code Top-Level Domain, українською – національний домен верхнього рівня).

Тобто gTLD – це загальний домен верхнього, створений для сегментації адрес електронних ресурсів певного класу організацій або співтовариств [12].

На момент створення усі домени gTLD мали своє призначення, наприклад домени:

- .com – для комерційних сайтів;
 - .org – для некомерційних організацій;
 - .net – для сайтів, діяльність яких пов'язана з мережею;
 - .gov – для сайтів державних організацій
- тощо.

Зараз деякі загальні домени верхнього рівня використовуються і реєструються незалежно від типу організації (наприклад: .com, .org, .biz, .info та інші).

В свою чергу ccTLD – це домен верхнього рівня, виділений для конкретної країни, наприклад .ua / .ukr для України, .de для Німеччини, .br для Бразилії [13].

Регулює питання, пов'язані доменними іменами, IP-адресами і іншими аспектами функціонування Інтернету ICANN (англ. Internet Corporation for Assigned Names and Numbers, українською – Інтернет корпорація з присвоєння імен та номерів), міжнародна некомерційна організація, створена 1998-го року спеціально для цих цілей.

Основна причина появи кіберсквотингу полягає у принципі реєстрації доменних імен – принципі першості. Система використання саме цього принципу робить доменні імена вигідним товаром для кіберсквотерів.

У дев'яностих роках не всі підприємці розуміли важливість мережі Інтернет та власного веб-сайту як інструменту комунікації з споживачем, а також засобу індивідуалізації торговельної марки. Однак деякі особи, яких ми зараз називаємо кіберсквотерами, зрозуміли перспективність доменних імен раніше за інших і почали реєструвати доменні імена, що були ідентичними до відомих торговельних марок. Коли власники торговельних марок вирішували реєструвати доменне ім'я, виявлялося, що доменне ім'я, яке вони планували реєструвати, тобто ім'я співзвучне з найменуванням торговельної марки вже було зареєстровано. Іноді, спірний домен використовувався кіберсквотерами задля введення споживачів в оману або задля отримання прибутку іншим чином, наприклад, у вигляді розміщення реклами. Найчастіше, кіберсквотери самостійно звертались до власників торговельних марок з пропозицією викупити домен за певну суму.

Так і почав свій розвиток кіберсквотинг.

Важливо розуміти, що в той час, коли доменні імена ще не були розповсюджені не було і практики їх використання та реєстрації, що, в свою чергу, не спричиняло необхідності

створення відповідної законодавчої бази, яка б могла повністю регулювати процеси реєстрації доменних імен та вирішення спорів щодо них.

Одним із найвідоміших кіберсквотерів був Деніс Тоеппен. Він взяв участь у недобросовісній реєстрації близько 200 доменних імен в середині 1990-х, що стало підставою для судових позовів до нього, а декілька гучних справ навіть посприяли вдосконаленню відповідного законодавства. З'являється АСПА (The Anticybersquatting Consumer Protection Act, українською – Закон про захист споживачів від кіберсквотингу).

Згодом, мережа Інтернет швидко набрала популярності, а власники торговельних марок більш обачними і обізнаними. Однак і кіберсквотери не зупиняються: зародився новий вид кіберсквотингу – тайпсквотинг, а саме реєстрація доменного ім'я, що ідентичне найменуванню торговельної марки з допущенням помилки у написанні. Таким чином, якщо користувач мережі при написанні доменного імені в адресну строку браузера напише три букви «о» замість двох в доменному імені компанії Гугл, він може потрапити на сайт не компанії Гугл, а кіберсквотера.

Тайпсквотинг базується на найбільш типових помилках, це може бути заміна літери «V» на «W», відсутність останньої букви тощо.

Одним із перших кіберсквотерів, що використовували тайпсквотинг, був Джон Зуккаріні, який реєстрував доменні імена, використовуючи відомі торговельні марки, однак робив помилки у написанні. Людина, яка заходила на сайт, не могла з нього вийти допоки не проклікає усі рекламні блоки, що були на сайті. За кожен клік Зуккаріні отримував певну суму від рекламодавців [14].

Звісно, що із зростанням популярності доменних імен, зростала і кількість доменних спорів. Більшість доменних спорів розглядалися судами. Із збільшенням кількості доменних імен, поширенням практики їх реєстрації та використання актуалізувалась і проблематика відповідного законодавчого регулювання.

Законодавство щодо торговельних марок вдосконалювалось, оскільки в багатьох державах відносини в сфері доменних імен нерозривно пов'язані з торговельними марками.

Крім того, в деяких країнах приймалися окремі закони, що регулюють цю сферу, наприклад американський АСПА (The Anticybersquatting Consumer Protection Act, українською – Закон про захист споживачів від кіберсквотингу). Цей закон дає найточніше визначення кіберсквотерам, а також містить найповніший на сьогодні перелік ознак, які притаманні кіберсквотингу.

Проте, застосування правових засобів судового захисту не зупиняло кіберсквотерів.

Кіберсквотинг є поширеним явищем саме тому, що підприємцю, якому кіберсквотери пропонують викупити в них домен, іноді значно простіше доменне ім'я викупити, аніж подавати позовну заяву. Кожен день зволікання може завдавати власнику торговельної марки збитків. Тобто процедура вирішення подібних справ спорів мала б бути швидкою і недорогою, чого не могло забезпечити традиційне правосуддя.

Як наслідок BOIB (Всесвітня організація інтелектуальної власності) розробила UDRP (Uniform Domain Name Dispute Resolution Policy, українською - Єдина політика вирішення доменних спорів), позасудову процедуру і політику вирішення спорів, що стосуються доменних імен. UDRP діє для деяких доменних зон верхнього рівня, а саме, для всіх загальних (gTLD) доменів: .biz, .com, .info, .name, .net, .org і т. д.

Дана політика була розроблена BOIB та прийнята ICANN в 1999 році і виявилась настільки ефективною і продуманою, що 71 країна прийняли її як єдину досудову арбітражну політику вирішення спорів в своїх національних доменних зонах, тобто ccTLD.

Головними перевагами цієї політики є швидкість вирішення спору (здебільшого спори вирішуються за сорок п'ять днів) та відносно невисока ціна.

Деякі держави розробили свої системи досудового вирішення доменних спорів.

у вони адаптовані до національного законодавства і особливостей національних традицій вирішення спорів. Такими системами є системи Австралії та Бельгії. Деякі з цих систем базуються на UDRP, як на найефективнішій платформі, при цьому.

Деякі з систем розвивались окремо від UDRP, наприклад, такі системи розробила Велика Британія та Болгарія. Такі системи є дуже різними і вирішують проблему по-різному.

Треба також зазначити, що спочатку у кожній країні була одна доменна зона і всі доменні імена мали право бути написані лише латинським алфавітом. Однак згодом повстало питання про розширення системи і можливості підтримки доменів національними мовами. Особливо гостро це питання зачіпало азійський регіон по наступним причинам.

По-перше, в цьому регіоні зосереджена велика кількість населення планети.

По-друге, населення цього регіону в більшості своїй не володіє латинською абеткою.

У 1996-ому році Мартін Дюрст запропонував запровадити IDN [15].

IDN (Internationalized Domain Name, або українською – інтернаціалізоване або багатомовне доменне ім'я) – це доменні імена представлені символами місцевої мови. Такі доменні імена можуть містити символи з діакритичними знаками, що присутні у багатьох європейських мовах або символи з нелатинських абеток (наприклад, кирилична, арабська або китайська) [16].

Український академічний тлумачний словник визначає діакритичний знак як надрядковий або підрядковий знак при букві, що вказує на вимову, яка відрізняється від вимови звука, позначеного цією ж буквою без знаку [17].

Спочатку IDN працювало так: користувач мережі Інтернет вводив в адресному рядку багатомовне доменне ім'я, і це ім'я автоматично перетворювалось в символи латинської абетки, які традиційно використовуються в системі доменних імен. Такі маніпуляції не були розповсюджені, але були доступні для низки держав, серед яких треба виділити Японію, Китай, Тайвань і Німеччину.

Після набрання процедурою популярності постало питання про створення багатомовних доменних зон верхнього рівня.

Таким чином у 2010 році вперше з'явилися нелатинські домени верхнього рівня (امارات – ОАЕ, السعودية – Саудівська Аравія, مصر – Єгипет, .рф – Росія).

Пізніше, у 2013 році відбулося повне делегування україномовного домену .УКР українській стороні.

Таким чином ряд країн має декілька ccTLD, у тому числі і в Україні наразі існує дві національних доменних зони – .УКР і .UA. Звісно, законодавці зрозуміли, що окрім способів вирішення доменних спорів варто застосовувати і превентивні заходи.

Таким чином, були розроблені чіткі правила і порядки реєстрації доменних імен.

Наприклад, деякі національні домени верхнього рівня мають обмеження на придбання домену або на створення сайту в такій зоні. Прикладом таких країн можуть бути: США (.us), Європейський союз (.eu), Естонія (.ee), Азербайджан (.az), Ірландія (.ie), у тому числі Україна (.ua). У цих зонах зареєструвати домен можуть тільки громадяни країни або підприємства-власники товарного знаку, співзвучного з доменним іменем.

Не дивлячись на те, що способи боротьби з кіберсквотингом невинно розвиваються, проблеми залишаються і сьогодні. Як вже зазначалося, багато з питань, пов'язаних кіберсквотингом були вирішені в США та Європі – сформоване відповідне законодавство, починали функціонувати спеціальні органи, розроблені методики вирішення цієї проблеми. Деякі питання вирішувались і в Україні, але безсумнівно, ще багато роботи належить виконати, щоб забезпечити користувачів українських національних доменних зон ефективними засобами захисту від кіберсквотингу.

Класифікація способів захисту від кіберсквотингу

Законодавча та наукова література країн СНД не вміщує інформації ані про сам кіберсквотинг, ані про способи захисту від нього. Дослідивши іноземні інформаційні джерела, можна запропонувати таку класифікацію способів захисту від кіберсквотингу:

- альтернативне врегулювання спорів;
- судовий захист;
- превентивний спосіб захисту.

Альтернативне врегулювання спорів (англійською ADR – alternative dispute resolution) – це вирішення спору без звернення до традиційного суду [18].

Вирішення доменного спору без подання позову до традиційного суду може бути здійснено трьома способами, а саме через:

- Переговори;
- Медіацію;
- Арбітраж.

Переговори – це процес вирішення спору шляхом проведення перемовин, спільного аналізу проблеми для прийняття найбільш вигідного рішення для обох сторін. Переговори є дуже популярним способом вирішення спору, оскільки не потребують участі третіх сторін, що гарантує конфіденційність перемовин. Водночас, саме відсутність третіх сторін є причиною малоефективності переговорів, оскільки сторони спору вимушені вирішувати спір самотужки. Вважається, що у разі прийняття рішення, сторони будуть сумлінно виконувати його, адже рішення буде прийнято ними в їхніх інтересах – і це правда. Але щоб вирішити спір сторонам треба проводити часто тривалі перемовини, викладати аргументи, вислуховувати позиції іншої сторони і йти на компроміси.

Медіація – це процес переговорів, до якого сторони долучають нейтральну третю сторону – медіатора, що веде переговори, вислуховує аргументацію усіх сторін спору, і допомагає сторонам проаналізувати ситуацію і прийняти взаємовигідне рішення. Важливо розуміти, що медіатор – це посередник, а не суддя. Це означає, що остаточне рішення приймає не він, а сторони.

Медіація є більш ефективним способом вирішення спору ніж переговори, бо через налагодження посередником комунікації між сторонами перемовини за участі медіатора стають «делікатнішими» і результативнішими, а рішення сторони приймають більш свідомо і обізнано.

В Україні медіація лише починає розвиватись, натомість у зарубіжних країнах вона вже стала популярним і досить поширеним способом вирішення спорів.

Головною причиною невисокої ефективності вищезазначених способів вирішення спорів щодо прав на доменні імена є взаємне небажання сторін вирішувати спір в площині законодавства, йти на компроміси. Оскільки кіберсквотинг є протиправною діяльністю і кіберсквотери найчастіше воліють отримати грошову винагороду за переделегування доменного імені, згадані способи захисту скоріш за все виявляться недієвими.

Арбітраж – це спосіб вирішення спору незалежним недержавним органом, арбітражним судом [19, с.59].

Особливість вирішення доменних спорів у арбітражних судах полягає у спеціальному порядку і правилах вирішення доменних спорів.

Для доменів gTLD, тобто загальних доменів верхнього рівня була створено UDRP (Єдину політику вирішення доменних спорів), позасудову процедуру і політику вирішення спорів, що стосуються доменних імен. Пізніше UDRP почали приймати країни для своїх доменних зон в якості засобу вирішення доменних спорів

На основі UDRP було розроблено багато інших подібних систем вирішення доменних спорів, однак є і системи, що розвивались незалежно від UDRP.

Головні особливості та переваги арбітражу, як і усіх інших альтернативних способів врегулювання доменних спорів, у тому, що процес вирішення спору є значно швидшим і дешевшим.

Судовий захист від кіберсквотингу є окремим і цікавим питанням, оскільки залежить від специфіки національного права, судової системи та практики.

Предметом судових спорів щодо кіберсквотингу є спірне доменне ім'я. Спори щодо доменних імен найчастіше вирішуються з використанням законодавства в сфері захисту прав на знаки для товарів і послуг.

Однак в деяких країнах є спеціальне законодавство, що регулює відносини в цій сфері. Наприклад, в Сполучених Штатах Америки розроблений спеціальний акт – Закон про захист

споживачів від кіберсквотингу. Цей закон застосовується спеціально для розв'язання доменних спорів, в основі яких лежить кіберсквотинг.

Крім того, треба відзначити, що цікавим питанням є не тільки законодавство, яким керується суд приймаючи рішення, але й деякі судові справи самі по собі. Серед них є такі, що стали основою для вдосконалення відповідного законодавства.

Крім того, окремо треба виділити превентивний захист від кіберсквотингу.

Превентивний захист може називатися також реєстраційним, оскільки перешкодити проявам кіберсквотерів може продуманий процес реєстрації доменного імені.

В законодавстві багатьох країн є певні особливості порядку реєстрації доменних імен. В деяких державах діє, так звана, відкрита реєстрація, що не передбачає обмежень при реєстрації доменного імені, в той час як в інших – реєстрація обмежена певними умовами (наприклад, в доменній зоні .AU зареєструвати доменне ім'я може лише громадянин Австралії, а зареєструвати доменне ім'я другого рівня в доменній зоні .UA – власник торговельної марки, найменування якої співзвучне із доменним ім'ям).

Саме ці особливості треба дослідити, щоб знайти найоптимальнішу превентивно-реєстраційну систему захисту від кіберсквотингу.

Превентивний спосіб захисту від кіберсквотингу

Превентивний спосіб захисту, як і вищеперераховані, має свої особливості.

В Австралії встановлений спеціальний порядок реєстрації доменних імен, що значно знижує можливість кіберсквотингу.

По-перше, згідно статті 3 Кваліфікаційних правил та правил напрямку використання домену .au неможливо зареєструвати доменне ім'я безпосередньо через другий рівень домену .au (наприклад так cybersquatting.au). Однак можна зареєструвати різноманітні доменні імена третього рівня (наприклад, guzhak.com.au, guzhak.edu.au тощо) [66].

Цими ж правилами користуються і в інших країнах, наприклад, у Великобританії та Новій Зеландії.

У кожного домену другого рівня в зоні .au є своє призначення, наприклад:

.com.au – Комерційні організації

.net.au – Комерційні організації (раніше тільки провайдери Інтернет сервісів мали право використовувати такий домен, але з часом права використання були розширені)

.org.au – Неприбуткові та неурядові організації

.edu.au – Освітні установи

.gov.au – уряди і їх відомства

.csiro.au – CSIRO (Співтовариство наукових і прикладних досліджень)

.asn.au – Асоціації та некомерційні організації

.id.au – Фізичні особи (під реальним ім'ям або псевдонімом).

З вищевикладеного можна зробити висновок, що для реєстрації доменного імені треба надати факти, що будуть свідчити, що домен буде використовуватись за призначенням.

Крім того, домени реєструються і пильнуються різними органами в залежності від призначення доменного ім'я, що гарантує більш ретельний підхід до адміністрування і реєстрації доменів.

За цією системою доменні імена в Австралії діляться на 2 категорії:

а) "відкриті" домени – ті домени, які в основному відкриті для всіх користувачів, з урахуванням загальних критеріїв відбору при реєстрації;

б) "закриті" домени – домени з певною спільністю інтересів, які закриті для широкої публіки.

На сайті auDA (адміністратора доменних імен зони .au) дається роз'яснення щодо того, які домени є закритими (їх лише три). "Закриті" домени доступні тільки в межах суб'єктів певного сектора реєстрантів:

edu.au – для освітніх установ, зареєстрованих на федеральному або державному рівні. Цей домен управляється auDA (адміністратором доменних імен зони .au) відповідно до Механізмів управління для edu.au 2LD від 2015-02.

gov.au – для федеральних, державних і місцевих органів влади. Цей домен управляється від імені австралійського уряду Офісом Цифрового Перетворення Digital Transformation Office (DTO).

csiro.au – для використання тільки Співтовариством наукових і прикладних досліджень (CSIRO). Цей домен управляється CSIRO [67].

Щодо "відкритих" доменів, то в Кваліфікаційних правилах та правилах напрямку використання домену .au є розділ "Програма А", де викладаються правила прийнятності та розподілу, які застосовуються до всіх відкритих доменів другого рівня.

Серед переліку правил особливої уваги заслуговують наступні:

- Правило першості, або first come, first served. Ліцензії на доменне ім'я виділяються на засадах першості. Попередньо зареєструвати або іншим чином зарезервувати доменне ім'я неможливо.

- Реєстрант повинен бути австралійцем. Ліцензію на доменне ім'я може бути виділено тільки реєстранту, який є австралійцем.

- Заборона реєстрації доменних імен з єдиною метою перепродажу. Реєстрант не може зареєструвати доменне ім'я з єдиною метою перепродажу або передачі іншій особі.

Останнє положення прямо вказує на заборону кіберсквотингу.

Також ще є програми В, С, D, Е, F, які застосовуються до кожного відкритого доменного імені другого рівня [66].

В Україні також існує особливий порядок реєстрації доменних імен. Він відрізняється від австралійського зокрема тим, що обмеження при реєстрації доменного імені другого рівня доменної зони .UA пов'язане не з громадянством, а з наявністю прав на торговельну марку, що відображається у доменному імені.

1 квітня 2014-го року був прийнятий Регламент особливостей реєстрації приватних доменних імен другого рівня в домені .UA.

Пункт 3.10. затверджує, що

«Правила перевірки заявки на реєстрацію і відновлення доменного імені та зміну номеру Знаку складаються з таких етапів:

- перевірка, чи охороняються права на Знак, зазначений в заявці, на території України;
- перевірка, чи зазначений Знак відповідає доменному імені у заявці;
- перевірка, чи відповідає контакт, вказаний в полі registrant, особі, якій належать права на використання Знаку;
- перевірка, чи не закінчився термін дії прав на Знак.

Перевірка відповідності заявки відбувається в зазначеному вище порядку.»
<https://hostmaster.ua/policy/2ld.ua/>

А пункт 3.11. того ж документу визначає, що в разі невідповідності заявки пункту 3.10, вона вважається помилковою та відхиляється [68].

Тобто згідно з Регламентом особливостей реєстрації приватних доменних імен другого рівня в домені .UA для отримання домену в зоні .UA потрібне свідоцтво про реєстрацію торгової марки на території України, що означає що без наявності торговельної марки реєстрація доменного імені другого рівня в зоні .UA неможлива.

Виходячи з вищенаведеного, можемо дійти висновку, що одним із головних аспектів превентивних мір проти кіберсквотингу в Україні є обов'язкова попередня реєстрація торговельної марки задля отримання реєстрації доменного імені другого рівня.

Беручи це до уваги, треба проаналізувати деякі аспекти реєстрації знаків на товари і послуги задля кращого розуміння того, чи є це ефективною превентивною мірою проти кіберсквотингу.

Порядок реєстрації торговельної марки затверджений Законом України «Про охорону прав на знаки для товарів і послуг» № 3689-XII від 15.12.1993 [9]

Статтею 6 цього закону встановлений перелік підстав для відмови в наданні правової охорони:

«1. Згідно з цим Законом не можуть одержати правову охорону позначення, які зображують або імітують:

- державні герби, прапори та інші державні символи (емблеми);
- офіційні назви держав;
- емблеми, скорочені або повні найменування міжнародних міждержавних організацій;
- офіційні контрольні, гарантійні та пробірні клейма, печатки;
- нагороди та інші відзнаки.

Такі позначення можуть бути включені до торговельної марки як елементи, що не охороняються, якщо на це є згода відповідного компетентного органу або їх власників. Компетентним органом з надання дозволу на використання в торговельній марці офіційної назви та міжнародного літерного коду держави Україна та/або на включення до зображення торговельної марки імітації малого Державного герба України є колегіальний орган, утворений НОІВ.

2. Згідно з цим Законом не можуть одержати правову охорону також позначення, які:

- звичайно не мають розрізняльної здатності та не набули такої внаслідок їх використання;

- складаються лише з позначень, що складаються лише з позначень, що є загальновживаними у сучасній мові або у добросовісній та усталеній торговельній практиці щодо товарів і послуг;

- складаються лише з позначень чи даних, що є описовими під час використання щодо зазначених у заявці товарів і послуг або у зв'язку з ними, свідчать про вид, якість, склад, кількість, властивості, передбачене призначення, цінність товарів і послуг, географічне походження, місце і час виготовлення чи збуту товарів або надання послуг, або на інші характеристики товарів чи послуг;

- можуть ввести в оману щодо товарів чи послуг, зокрема щодо їх властивості, якості або географічного походження;

- можуть ввести в оману щодо особи, яка виробляє товар або надає послугу;

- складаються лише з позначень, що є загальновживаними символами і термінами;

- відображають лише форму, що обумовлена природним станом товару чи необхідністю отримання технічного результату, або яка надає товарові істотної цінності;

- відтворюють назву сорту рослин, зареєстрованого чи заявленого на реєстрацію в Україні або якому надана правова охорона відповідно до міжнародного договору України до дати подання заявки на торговельну марку, що містить таке позначення, і якщо заявлене позначення стосується сорту рослин того самого або спорідненого виду;

- містять географічні зазначення (у тому числі для спиртів та алкогольних напоїв), зареєстровані чи заявлені на реєстрацію в Україні або яким надана правова охорона відповідно до міжнародного договору України до дати подання заявки на торговельну марку, що містить таке зазначення, а якщо заявлено пріоритет - до дати пріоритету для таких самих або споріднених з ними товарів, якщо під час використання заявленого позначення використовується репутація географічного зазначення та/або заявлене позначення вводить в оману щодо особливої якості, характеристик та дійсного походження товару.

Позначення, вказані в абзацах другому, третьому, четвертому, сьомому і восьмому цього пункту, можуть бути внесені до торговельної марки як елементи, що не охороняються, якщо вони не займають домінуючого положення в зображенні торговельної марки.

Позначення, зазначені в абзацах другому, третьому, четвертому, сьомому і восьмому цього пункту, можуть одержати правову охорону, якщо вони набули розрізняльної здатності в результаті їх використання до дати подання заявки.

3. Не можуть бути зареєстровані як торговельні марки позначення, які на дату подання заявки або якщо заявлено пріоритет, то на дату пріоритету є тотожними або схожими настільки, що їх можна сплутати, зокрема, асоціювати з:

- торговельними марками, раніше зареєстрованими чи заявленими на реєстрацію в Україні на ім'я іншої особи для таких самих або споріднених з ними товарів і послуг;

- торговельними марками інших осіб, якщо такі торговельні марки охороняються без реєстрації на території України на підставі міжнародних договорів України, зокрема торговельними марками, визнаними добре відомими відповідно до статті 6 bis Паризької конвенції щодо таких самих або споріднених з ними товарів і послуг;

- торговельними марками інших осіб, якщо такі торговельні марки охороняються без реєстрації на території України на підставі міжнародних договорів України, зокрема торговельними марками, визнаними добре відомими відповідно до статті 6 bis Паризької конвенції щодо неспоріднених товарів і послуг, якщо використання торговельної марки іншою особою щодо таких неспоріднених товарів і послуг свідчитиме про зв'язок між ними і власником добре відомої торговельної марки та може завдати шкоди інтересам такого власника;

- комерційними найменуваннями, що відомі в Україні і належать іншим особам, які одержали право на них до дати подання до НОІВ заявки щодо таких же або споріднених з ними товарів і послуг;

- знаками відповідності (сертифікаційними знаками), зареєстрованими у встановленому порядку;

- торговельними марками, що використовуються іншою особою в іноземній державі, якщо заявка подана від свого імені агентом чи представником такої особи в розумінні статті 6 septies Паризької конвенції без дозволу такої особи і відсутні докази, що обґрунтовують таке подання, за наявності заперечення такої особи.

4. Не реєструються як торговельні марки позначення, які відтворюють:

- промислові зразки, права на які належать в Україні іншим особам;

- назви відомих в Україні творів науки, літератури і мистецтва або цитати і персонажі з них, твори мистецтва та їх фрагменти без згоди власників авторського права або їх правонаступників;

- прізвища, імена, псевдоніми та похідні від них, портрети і факсиміле відомих в Україні осіб без їх згоди.

5. Не можуть одержати правову охорону та не можуть бути зареєстровані як торговельні марки позначення, що суперечать вимогам частини другої статті 5 цього Закону та вимогам законів України "Про засудження комуністичного та націонал-соціалістичного (нацистського) тоталітарних режимів в Україні та заборону пропаганди їхньої символіки", "Про засудження та заборону пропаганди російської імперської політики в Україні і деколонізацію топонімів".

6. Позначення, зазначені в абзацах другому - п'ятому і сьомому пункту 3 та абзаци другому пункту 4 цієї статті, можуть бути зареєстровані як торговельні марки, якщо на це є згода власника свідоцтва раніше зареєстрованої торговельної марки або власника іншого раніше набутого права та не існує можливості введення в оману споживачів.» [9].

Якщо торговельна марка не включає в себе вищенаведені ознаки, то настає етап подачі заявки.

Після подачі заявки проводиться експертиза поданої заявки.

Експертиза складається з двох частин:

- формальної експертизи

- кваліфікованої експертизи.

Як вказано на офіційному веб-порталі державної служби інтелектуальної власності України формальна експертиза – це перевірка поданої заявки на відповідність вимогам статті 7 Закону Про охорону прав на знаки для товарів і послуг. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3689-12#Text> Кваліфікаційна експертиза (експертиза по суті) – перевірка на відповідність заявленого позначення умовам надання правової охорони.

В своїй статті Bonton vs Bontoni як приклад семантичної схожості порівнюваних словесних позначень (при проведенні кваліфікаційної експертизи заявок на знаки для товарів і послуг) Колосов О. Є. пояснює як проводиться кваліфікаційна експертиза [69].

Кваліфікаційна експертиза являє собою перевірку на тотожність і схожість. Експертиза складається з декількох видів перевірок, а саме з:

- перевірки на фонетичну (звукову) схожість;
- перевірки на графічну (візуальну) схожість;
- перевірки на семантичну (сміслову) схожість.

Основною метою фонетичної перевірки є установлення наявності або відсутності звукової схожості заявленої торговельної марки з уже зареєстрованими.

Для словесних позначень фонетична (звукова) схожість встановлюється на підставі наступних ознак:

- наявність близьких чи співпадаючих звуків в позначеннях, що порівнюються;
- близькість звуків, що складають позначення, які порівнюються;
- розташування близьких звуків та звукосполучень одне відносно другого;
- наявність співпадаючих складів та їх розташування;
- кількість складів в позначеннях;
- місця співпадаючих звукосполучень у позначенні;
- близькість складу голосних;
- близькість складу приголосних;
- характер співпадаючих частин позначень;
- входження одного позначення в інше;
- наголос [70, с.82].

Перевірка на графічну схожість забезпечується обов'язковим зазначенням у заявці зображення знака, який заявляється.

Семантична (смістова) схожість словесних позначень визначається на підставі наступних ознак:

- подібності закладених у позначеннях понять, ідей;
- збігу одного з елементів позначень, на який подає логічний наголос і який має самостійне значення.

У іншій своїй роботі Колосов зазначає, що смістова схожість (або несхожість) позначень, на відміну від графічної, може виступати як самостійний критерій. При цьому наявність в позначенні смістового значення, чи, навпаки, його відсутність, може сприяти визнанню порівнюваних позначень не схожими, незважаючи на їхню звукову подібність [71].

Тобто, іншими словами, іноді саме семантична схожість або несхожість може мати домінуюче значення при прийнятті рішення. Однак, звісно, рішення ґрунтується на сукупності усіх фактів.

Ґрунтуючись на вищезазначеному матеріалі можна зробити висновок, що система і порядок реєстрації торговельних марок, як превентивний спосіб боротьби із кіберсквотингом є досить суттєвим і продуманим.

Оскільки домени другого рівня в Україні неможливо зареєструвати без наявності свідоцтва про реєстрацію знака на товари і послуги, найменування якого співзвучне доменному імені, що реєструється, повинен працювати чіткий і ретельний механізм реєстрації торговельних марок.

Проаналізувавши порядок експертизи знаків на товари і послуги можна зробити висновок, що перед реєстрацією торговельні марки ретельно і всебічно аналізуються і порівнюються, що забезпечує ефективність в превентивній діяльності проти кіберсквотингу.

Треба розуміти, що знаки на товари і послуги можуть мати одне і те ж найменування, якщо вони зареєстровані для різних класів послуг.

Можна пояснити як це реалізується наступним прикладом. Якщо компанія ТОВ "Н" зареєструвала словесну торговельну марку "**Червоний глек**" в 29-му класі деяких харчових продуктів. Компанія ТОВ "О" може успішно зареєструвати точно такий же словесний

товарний знак "**Червоний глек**" в 32 -му класі напоїв або в будь якому іншому класі товарів чи послуг. В цьому прикладі торговельні марки обох компаній абсолютно однакові, але вони реєструються для різних товарів і послуг, що не дозволяє протиставляти одну торговельну марку іншій.

Подібні приклади наводяться і по іншим типам перевірок – графічній та семантичній.

Знаки на товари і послуги та доменні імена мають багато спільних рис, серед котрих треб відмітити:

- Функцію індивідуалізації;
- Комерційну цінність;
- Зв'язок з реєстрацією;
- Строковий характер;
- Наявність підстав для припинення;
- Можуть відчужуватись;
- Дотримання принципів гуманності, моралі.

Однак не дивлячись на вищеперераховані спільні риси, доменні імена і знаки на товари і послуги – не тотожні поняття, і багато рис торговельних марок не притаманні знакам і навпаки.

Серед таких рис є можливість зареєструвати схожі знаки на товари і послуги двома різними компаніями в різних класах міжнародної класифікації товарів і послуг для реєстрації знаків [73].

Це можна пояснити тим, що кожне доменне ім'я є унікальним і не може повторюватись. Тобто, якщо розглядати цей тезис на прикладі вищезазначеної ситуації з ТОВ «Н» і ТОВ «О», які зареєстрували знаки для товарів і послуг в різних класах, але з однаковим найменуванням «Червоний глек», то тільки один з них зможе зареєструвати доменне ім'я darhliba.ua. Оскільки реєстрація доменних імен відбувається за принципом першості, то зареєструє дане доменне ім'я той власник торговельної марки, хто розпочне процес реєстрації першим.

Також, до реєстраційної форми захисту можна віднести реєстрацію на національному кириличному домені – .укр.

Перше, на що слід звернути увагу, це те, що, в правовому просторі кіберсквотинг як правопорушення не існує, а на урядовому порталі вилучено єдину статтю 2015 року про спосіб захисту від нього, що є по меншій мірі дивним.

В тій статті підприємців заохочували скористатися пріоритетною реєстрацією доменних імен в кириличній доменній зоні .УКР, обґрунтовуючи це тим, що «саме чіткі і строгі правила проведення реєстрації в домені .УКР спрямовані на те, щоб захистити бізнес-структури від такого явища, як кіберсквотинг» [5].

На кириличному домені .УКР було декілька хвиль пріоритетної реєстрації, деякі з них давали можливість реєструвати доменні імена тільки державним органам, посадовцям на певному етапі. В статті мова йдеться про третю хвилю пріоритетної реєстрації. На сайті адміністратора доменної зони .УКР українського мережевого інформаційного центру є пояснення хто міг скористатися третьою хвилею пріоритетної реєстрації.

«На цьому етапі дозволені реєстрації доменних імен, які утворюються на основі торговельних марок (знаків для товарів і послуг), у тому числі добре відомих, кваліфікованих позначень походження товарів і інших географічних позначень, які зареєстровані на території України, назв непатентованих фармацевтичних субстанцій (INN(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances) – компонентів лікарських препаратів, що діють). Також, на даному етапі стали доступні для реєстрації доменні імена на основі повних або загальноживаних назв географічних об'єктів (міст, селищ) або регіонів України (до районних центрів)

Заявниками для реєстрацій доменних імен на основі торговельних марок можуть бути їх власники, співвласники або ліцензіати. Такі торговельні марки, які мають правову охорону

на території України, мають бути зареєстрованими до дати початку пріоритетної реєстрації» [74].

Тобто пріоритетна реєстрація давала можливість власникам торговельних марок реєструвати доменні імена першими. Останній тезис про право реєстрації доменного імені користуючись пріоритетною реєстрацією можливий лише за умови реєстрації торговельної марки до дати початку пріоритетної реєстрації є дуже вірним і ефективним з позиції захисту від кіберсквотингу.

Однак треба зазначити, що пріоритетна реєстрація закінчилась і з 4 квітня 2014 року на кириличному домені .УКР діє відкрита реєстрація [75].

Відкрита реєстрація значить надання право реєстрації доменних імен будь якій юридичній або фізичній особі без будь-яких обмежень.

Згідно з пунктом 4.1.8. Правил реєстрації і користування доменними іменами в домені .УКР у реєстрації доменного імені в домені .УКР, що замовляється Замовником у Реєстратора, може бути відмовлено з наступного виключного переліку підстав:

- 1) доменне ім'я не відповідає вимогам, визначених підпунктами 4.1.1, 4.1.2, 4.1.5;
- 2) доменне ім'я вже зареєстровано в інтересах іншого Реєстранта;
- 3) слово або словоформу, на основі яких утворюється це доменне ім'я, включено у стоп-лист;
- 4) у відношенні доменного імені існує невирішений (незавершений) спір, що належним чином поданий, зареєстрований і розглядається Комісією з досудового вирішення доменних спорів та/або судами України та/або міжнародними судовими установами, рішення яких є обов'язковими для України;
- 5) на підставі чинних рішень Комісії з досудового вирішення доменних спорів та/або судів України та/або міжнародних судових установ, які набули чинності та є обов'язковими для виконання на території України;

- 6) у разі невиконання вимог пункту 4.2.7 цих Правил [76].

Узагальнюючи вищевикладене можна дійти висновку, що реєстранту може бути відмовлено лише у випадках, коли доменне ім'я не відповідає технічним вимогам або є недоступним для реєстрації.

Все вищеперераховане підводить до висновку, що відкрита реєстрація робить доменну зону .УКР вразливою для кіберсквотерів. Пріоритетна реєстрація була досить продуманим механізмом, як для молоді доменної зони, однак відкрита реєстрація знижує результати пріоритетної, якщо розглядати питання з позицію запобігання кіберсквотингу, однак з позиції популяризації маловідомої і досить обмеженої доменної зони – відкрита реєстрація є продуманим інструментом збільшення кількості споживачів [78].

Обмеженість кирилических доменних зон може пояснюватись обмеженням колом споживачів таких веб-сайтів - сайти зможуть бути доступними лише споживачам з українською розкладкою на клавіатурі, що одразу дає відсіч розвитку торговельної марки закордоном. Реєстратори таких доменних імен навряд стануть жертвами кіберсквотерів, оскільки малоймовірно, що власник такого домену не заплатить їм за схоже домене ім'я [77 с.187]. Однак реєструючи доменні імена в кирилических доменах, кіберсквотери можуть порушувати права власників знаків на товари і послуги, які зареєстрували доменні імена в доменній зоні .UA і вводити споживачів в оману.

Окремим превентивним засобом захисту від кіберсквотингу є так званий захисний кіберсквотинг – компанія реєструє не тільки домене ім'я для свого сайту, але й кілька подібних, щоб захистити себе від кіберсквотерів, наприклад, компанія Гугл Інк зареєструвала багато доменних імен, подібних до її основного (google.com, goooogle.com тощо).

Іноді намагаючись максимально убезпечитись, власники знаків для товарів і послуг намагаються реєструвати у всіх зонах ідентичні доменні імена чи близькі за написанням доменні імена із всілякими додатками, включаючи додатки негативного змісту, наприклад johnsonbabykills.com чи deathbymcdonalds.com. Власники знаків на товари і послуги, які

реєструють подібні доменні імена навряд чи будуть ними користуватись, однак оскільки в світі не може бути два однакових доменні імені, така реєстрація гарантує, що таке доменне ім'я не буде зареєстроване кіберсквотерами [79, 80].

Однак треба зазначити, що звісно, всі подібні домени в усіх рівнях усіх доменних зон зареєструвати неможливо.

Висновки

Кіберсквотинг – це відносно молодий вид протиправної діяльності, котрий стрімко розвивається і стає все поширенішим.

Законодавча література не містить визначення кіберсквотингу. За результатами проведеного дослідження було сформоване удосконалене визначення кіберсквотингу.

Кіберсквотинг – це реєстрація, користування і/чи продаж доменного імені, що вміщує в собі чужу торговельну марку або інші засоби індивідуалізації або є в вищому ступені подібним до нього, з недобросовісним наміром отримати прибуток від його популярності.

Кіберсквотинг невинно розвивається і оскільки в основі кіберсквотингу лежить спірне право на доменне ім'я, історія розвитку кіберсквотингу має нерозривний зв'язок із історією доменних імен. Стрімкий розвиток кіберсквотингу спричиняє розвиток відповідної законодавчої бази.

Так за сорок років існування доменних імен були розроблені і законодавчо затверджені десятки систем альтернативного врегулювання доменних спорів, серед яких окремо треба виділити розроблену Всесвітньою організацією інтелектуальної власності UDRP – Єдину політику вирішення доменних спорів. Також в Сполучених Штатах Америки був розроблений та прийнятий окремий нормативний акт для боротьби із кіберсквотингом – Закон про захист споживачів від кіберсквотингу.

Оскільки законодавство України у сфері протидії кіберсквотингу знаходиться на проміжному етапі розвитку, доцільно детальніше дослідити способи захисту, практики їх реалізації та відповідні результати у зарубіжних країнах. Порівняльний аналіз вирішення задля проблеми кіберсквотингу допоможе розробити та впровадити найефективніші способи захисту від кіберсквотингу в Україні.

Існують різноманітні способи захисту від кіберсквотингу. Один і той самий спосіб захисту реалізується в кожній країні на свій манер, що дає змогу проаналізувати як найбільше способів, їх реалізації та визначити найоптимальніші.

В охороні здоров'я існують ті самі способи захисту та попередження кіберсквотингу, як і в інших галузях людської діяльності. Медики мають бути максимально інформовані стосовно цього виду протиправної діяльності для того, щоби без зайвих проблем розвивати свою приватну та державну діяльність та правильно надавати інформацію стосовно своїх компанії та діяльності

Найпопулярнішою у світі позасудовою процедурою вирішення спору є UDRP, яка виявила себе як ефективний інструмент врегулювання спорів, її головними особливостями є відносна дешевизна та швидкість розв'язання спору, а також відсутність обов'язкової згоди відповідача на вирішення спору, що збільшує рівень розв'язання доменних спорів.

Хоча Україна поступається іншим країнам у судовому способі захисту від кіберсквотингу через його тривалість і відсутність широкої практики, превентивний спосіб захисту є досить розвинутим, зокрема це пояснюється обмеженням реєстрації доменних імен в зоні .UA за відсутності свідоцтва про реєстрацію торговельної марки.

Література:

1. Oxford Dictionary [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.oxforddictionaries.com/>
2. Петрів М.В. Кіберсквотинг як вид недобросовісної конкуренції. Матеріали науково-практична конференція «Актуальні проблеми інтелектуального, інформаційного та ІТ права» м. Львів, 17-18 травня 2019 р. С.125-127.

3. Савчук В. Демченко Х. Європейський захист від кіберсквотера. Де пасе задніх Україна. «Європейська Правда». URL:<https://www.legalalliance.com.ua/publikacii/evropejskij-zahist-vid-kiberskvotera-de-pase-zadnih-ukrain> (Дата звернення 10.04.2021).
4. Cambridge English Dictionary and Thesaurus [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/cybersquatting>
5. Щоб не стати жертвою кіберсквотингу, власники ТМ мають скористатися пріоритетною реєстрацією в домені.UKP [Електронний ресурс] / Урядовий Портал - Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/uk/publish/news_article?art_id=246819391&cat_id=244276429
6. U.N. Fights Cybersquatting [Електронний ресурс] / Elif Kaban - Режим доступу: <http://abcnews.go.com/Technology/story?id=99392&page=1>
7. Madonna wins cyber fight [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/entertainment/976047.stm>
8. The Long "Taile" of Typosquatting Domain Names Kanich [Електронний ресурс] / Janos Szurdi, Balazs Kocso, Gabor Cseh, Jonathan Spring, Mark Felegyhazi, Chris Kanich - Режим доступу: <https://www.cs.uic.edu/~ckanich/papers/long.taile.pdf>
9. Про охорону прав на знак для товарів та послуги: Закон України від 15.12.1993 № 3689-XII [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3689-12#Text>
10. Про затвердження Порядку підключення до глобальних мереж передачі даних Кабінет Міністрів України; Постанова, Порядок від 12.04.2002 № 522 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/522-2002-%D0%BF>
11. Первый домен в интернете отмечает 25-летие [Електронний ресурс] / Михаил Терновых - Режим доступу: http://www.bbc.com/russian/business/2010/03/100315_25_dot_com_anno.shtml
12. About gTLDs – ICANN [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://www.icann.org/resources/pages/about-e5-2012-02-25-en>
13. Resources for Country Code Managers – ICANN [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://www.icann.org/resources/pages/cclds-21-2012-02-25-en>
14. Shields v. Zuccarini decision of United States Court of Appeals, Third Circuit No. 00-2236, June 15, 2001 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://caselaw.findlaw.com/us-3rd-circuit/1305785.html>
15. Internationalization of Domain Names [Електронний ресурс] / M. Duerst - Режим доступу: <http://tools.ietf.org/html/draft-duerst-dns-i18n-00>
16. IDNs: Internationalized Domain Names – ICANN [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://archive.icann.org/en/topics/idn/fast-track/factsheet-idn-fast-track-12jun09-en.pdf>
17. Словник української мови: Академічний тлумачний словник (1970—1980) [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://sum.in.ua/s/diakrytychnyj>
18. "Alternative Dispute Resolution." West's Encyclopedia of American Law, 2005 [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://www.encyclopedia.com/topic/Alternative_Dispute_Resolution.aspx
19. Рижак В.О. Альтернативне врегулювання доменних спорів в доменній зоні .UA і у світі // Інноваційні напрямки розвитку правової системи України: матеріали міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. - Тернопіль, 2015. - 65 с.
20. List of Approved Dispute Resolution Service Providers – ICANN [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://www.icann.org/resources/pages/providers-6d-2012-02-25-en>
21. Cyprus Domain Name Registration Agreement [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.nic.cy/rulesreg.htm>
22. Uniform Domain Name Dispute Resolution Policy - [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://www.icann.org/resources/pages/policy-2012-02-25-en>
23. Administrative panel decision, Gordon Sumner, p/k/a Sting v Michael Urvan, Case No. D2000-0596 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.wipo.int/amc/en/domains/decisions/html/2000/d2000-0596.html>
24. Domain Name Dispute Resolution Service for country code top level domains (ccTLDs) – WIPO [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.wipo.int/amc/en/domains/ccld/>
25. Romanian Domain Name Registration Agreement [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://rotld.ro/portal/pages/en/1/>
26. Cyberspace and Domain Name Disputes: A Look at the Forums and Remedies Available to Trademark Holders in Cyberspace [Електронний ресурс] / J. Kyle McCurry // Journal of Dispute Resolution, 2002 - Режим доступу: <https://shorter.me/att86>.

27. 2010-05 - .au Dispute Resolution Policy (auDRP) [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.auda.org.au/policies/2010-05/>
28. Decision of the third-party decider Henkel KGaA v. MADEurope.com Case No. 4014: fa.be [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://www.cepani.be/sites/default/files/generated/files/decisions/44014-fa.be_fa.be_.pdf
29. Belgian Alternative Dispute Resolution procedure [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://www.dnsbelgium.be/en/domain-name-legal-domain-name-disputes/adr-procedure>
30. Nominet Dispute Resolution Service Policy [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.nominet.uk/wp-content/uploads/2015/08/DRS-Policy.pdf>
31. Terms and conditions for domain name registration and support in the .bg zone and the sub zones [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://www.register.bg/user/static/rules/en/index.html#5.5>
32. Правила домену .UA [Електронний ресурс] - Режим доступу: https://hostmaster.ua/policy/?Policy_of_.UA
33. Техніка безпеки на ринку DNS (системи доменних імен) в Україні, або практичні поради у разі виникнення нетехнічних проблем із доменом [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://hostmaster.ua/?safety#rr-9>
34. Про третейські суди: Закон України від 11.05.2004 № 1701-IV [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1701-15>
35. Про адміністрування домену ".UA" Розпорядження Кабінету Міністрів України від 22.07.2003 № 447-р [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/447-2003-%D1%80>
36. ICANN Formalizes Relationship with ccTLD Manager for Ukraine (.UA) – ICANN [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://www.icann.org/news/announcement-2-2009-09-16-en>
37. Домен .UA отримав визнання. Але як? – УМІЩ [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://uanic.net/domen-ua-otrimav-viznannya-ale-yak/>
38. Угода щодо відповідальності між УМІЩ і ICANN [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://uanic.net/docs/documents-ukr/dog_ICANN.pdf
39. Порядок розв'язання доменних спорів – УМІЩ [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://uanic.net/poryadok-rozvyazannya-domennix-sporiv/>
40. Положення про Комісію з досудового вирішення доменних спорів - УМІЩ [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://uanic.net/polozhennya-pro-komisiyu-z-dosudovogo-virishennya-domennix-sporiv/>
41. Новий підхід до вирішення доменних спорів - Офіційний веб-портал Державної служби інтелектуальної власності України УМІЩ [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://sips.gov.ua/ua/news.html?_m=publications&_t=rec&id=2934
42. Report to Congress: The Anticybersquatting Consumer Protection Act of 1999, section 3006 concerning the abusive registration of domain names - United States patent and trademark office [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.uspto.gov/web/offices/dcom/olia/tmcybpiracy/repcongress.pdf>
43. Trump awarded damages in 'cybersquatting' case over domain names [Електронний ресурс] / Haley Draznin, CNN - Режим доступу: <http://edition.cnn.com/2014/03/01/studentnews/trump-cybersquatting-lawsuit/>
44. Electronics Boutique Holdings Corp. v. Zuccarini - damages note, October 30, 2000 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://h2o.law.harvard.edu/collages/17587>
45. Interpreting the Federal Trademark Dilution Act of 1995: The logic of the Actual Dilution Requirement [Електронний ресурс] / Jonathan Mermin // Boston College Law Review, Volume 42, Issue 1, Number 1 - Режим доступу: <http://lawdigitalcommons.bc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2169&context=bclr>
46. Domain name disputes in Lithuanian courts: silent steps towards fairness on the net [Електронний ресурс] / Darius Sauliūnas - Режим доступу: https://www.mruni.eu/upload/iblock/4dc/9_Sauliunas-1.pdf
47. Panavision international, L.P., a Delaware Limited Partnership, Plaintiff-Appellee, v. Dennis Toeppen; Network Solutions, Inc., a District of Columbia Corporation, Defendants-Appellants. No. 97-55467 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://cyber.law.harvard.edu/property00/domain/panavision.html>

48. Code de la Propriété Intellectuelle [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://www.wipo.int/wipolex/en/text.jsp?file_id=179120
49. Про телекомунікації : Закон України від 18.11.2003 № 1280-IV [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1280-15>
50. Рішення господарського суду міста Києва по справі № 12/25 від 03.02.09 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.reyestr.court.gov.ua/Review/3218041>
51. Цивільний кодекс України від 16.01.2003 № 435-IV [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/435-15/page9>
52. Рішення Оболонського районного суду м.Києва по справі № 2-2234 від 31 липня 2007 року [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.reyestr.court.gov.ua/Review/2650214>
53. Рішення Київського апеляційного господарського суду по справі № 20/126 від 25.07.2006 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/497208>
54. Судова практика у доменних спорах в .UA: 2005-2007 [Електронний ресурс] / Олександр Харченко - Режим доступу: <https://hostmaster.ua/?faqj2>
55. Постанова Вищого господарського суду України по справі № 21/329 від 7 лютого 2006 [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://vgsu.arbitr.gov.ua/docs/28_1174252.html
56. Рішення Господарського суду Донецької області по справі № 14/190пд від 25.10.06 р. [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/211108>
57. Постанова Вищого господарського суду України по справі № 21/71 від 14 березня 2006 [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://vgsu.arbitr.gov.ua/docs/28_1207087.html
58. Рішення господарського суду міста Києва по справі № 21/71-12/224 від 06.04.07 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/545777>
59. Постанова Київського апеляційного господарського суду по справі № 21/71-12/224 від 07.06.2007 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/705626>
60. Регламент реєстрації доменних імен в домені COM.UA [Електронний ресурс] - Режим доступу: https://hostmaster.ua/policy/Reglament_of_comua.pdf
61. Захист імені на сайті: судова практика у сфері доменних спорів - КМ Партнери [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://kmp.ua/ua/eksklyuziv/651-zahyst-imeni-na-sajti-sudova-praktyka>
62. Постанова Київського апеляційного господарського суду року № 12/82 від 21.01.2009 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://jurportal.org/writ/4885641>
63. Рішення Господарського суду м. Києва № 20/296 від 04.10.2011 року [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://document.ua/pro-viznannja-prav-na-znak-dlja-tovariv-i-poslug-porushenimi-doc89511.html>
64. Природа прав на доменное имя [Електронний ресурс] / Вадим Колосов - Режим доступу: <http://kolosov.info/kommentarii/priroda-prav-na-domennoe-imya>
65. European Court of Human Rights (Fifth Section) Decision as to the admissibility of Application nos. 25379/04, 21688/05, 21722/05 and 21770/05 by PAEFFGEN GMBH against Germany [Електронний ресурс] - Режим доступу: [http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-82671#{"itemid":\["001-82671"\]}](http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-82671#{)
66. 2012-04 - Domain Name Eligibility and Allocation Policy Rules for the Open 2LDs [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.auda.org.au/policies/2012-04/>
67. .au Domains – AUDA [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.auda.org.au/industry-information/au-domains/>
68. Регламент реєстрації доменних імен в публічних доменах другого рівня [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://hostmaster.ua/policy/2ld.ua/>
69. Bonton vs Bontoni як приклад семантичної схожості порівнюваних словесних позначень (при проведенні кваліфікаційної експертизи заявок на знаки для товарів і послуг) [Електронний ресурс] / Колосов О.Є - Режим доступу: http://kolosov.kiev.ua/file/shop/307_1.pdf
70. Судова експертиза об'єктів права інтелектуальної власності [Електронний ресурс] / Кириченко І. А. // Навчальний посібник, - Київ, ПВП – 2005 - Режим доступу: <https://1l1nk/ZjhF4>.
71. Порівняльний аналіз заявлених словесних позначень на знаки для товарів і послуг (методологічні засади визначення схожості словесних позначень при проведенні кваліфікаційної експертизи заявок на знаки для товарів та послуг) [Електронний ресурс] / Колосов О.Є - Режим доступу: http://kolosov.kiev.ua/file/shop/313_1.pdf
72. Основні критерії схожості торговельних марок [Електронний ресурс] / Дмитро Романенко - Режим доступу: http://www.romanenko.biz.ua/library/kriterii_shodstva_tm.html

73. Міжнародна класифікація товарів і послуг для реєстрації знаків (Ніццька класифікація) Переклад українською мовою здійснено з офіційного англійського тексту, опублікованого ВОІВ онлайн у 2023 році [Електронний ресурс] - Режим доступу: <https://nice.nipo.gov.ua/info/classes>
74. Завершується третій етап пріоритетної реєстрації в національному домені .УКР – УМІЦ [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://uanic.net/na-48-j-konferencii-icann-sostoyalos-podpisanie-soglasheniya-mezhdu-fondom-razumnyj-internet/>
75. Починається відкрита реєстрація доменних імен в домені. УКР – УМІЦ [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://uanic.net/russkij-nachinaetsya-otkrytaya-registraciya-domennykh-imen-v-domene-ukr/>
76. Правила реєстрації і користування доменними іменами в домені .УКР [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://uanic.net/pravila-registracii-i-polzovaniya-domennymi-imenami-v-domene-ukr/>
77. Рижак В.О. Кіберсквотинг: способи захисту в Україні та світі // Правове регулювання суспільних відносин в умовах демократизації Української держави: V Міжнар. наук-практ. конф.: збірник матеріалів. – К. : НТУУ «КПІ», 2015. – 252с. – 155 пр.
78. Світові практики розв'язання доменних спорів для домену .UA. URL: <https://hostmaster.ua/news/?pr20181221> (Дата звернення 10.04.2021).
79. Case of Christiane L. / Sa L'Oréal Versailles, 14e ch., Jan. 8, 2003, URL:<https://www.legalis.net/jurisprudences/cour-dappel-de-versailles-14eme-chambre-arret-du-8-janvier-2003/> (Дата звернення 10.04.2021).
80. Case of ibico.cz/mobile.cz Prague, 4 June 2007 URL: <http://www.nic.cz/page/314/rules-andpolicies-under-No-82b>. (Дата звернення 10.04.2021).

13. AUTOLOGOUS CORD BLOOD TRANSFUSION AS A NEW BIOTECHNOLOGICAL APPROACH IN NEONATAL CARDIAC SURGERY

Yanina Tkachenko

Nationwide Children's Hospital, The Meyer Lab, Center for Gene Therapy, The Abigail Wexner Research Institute, WA2108-2109, USA.

Background information

Congenital heart disease is a large group of congenital cardiovascular anomalies, which are characterized by anatomical folding, hemodynamic disorders, unfavourable natural damage, and an overly high natural lethality. Of great medical and social significance, the problem of the critical air force is emerging today. In transfusiological practice, the number of registered reactions and the complications of alogeneous hemotransfusions are more important. Practically all hemotransfusion reactions and complications have an immune character or eliminate the underlying immunological component. Immunological safety is not limited by the selection of donor-recipient pairs for antigenic factors, peripheral blood cells and antibodies to them. Hemotransfusion is an exhausting immunomodulatory factor, which, under all strictly limited rules, should ensure the safety of immunohematological and infectious safety. Immunological safety - a complex of laboratory and clinical approaches, directing to reduce risk, diagnosis, prevention and treatment of reactions and complications, related to transfusion. However, even after an adequate blood transfusion, there remains a deficit of volume circulate blood equal to 25-30% of the age norm, which is explained by the sequestration of donor erythrocytes, insufficient hydraemic reaction of the child's body, and a decrease in oncotic pressure. In children, especially infants, massive hemotransfusions are accompanied by a change in the rheological properties of the blood (blood viscosity increases, erythrocyte aggregation increases), as a result of which such complications as respiratory failure, impaired kidney function, etc. occur.

The search for effective means of transfusion safety and providing patients with immunologically compatible blood components led to the development and implementation of alternative methods of transfusion medicine, blood-saving technologies, particularly autohemotransfusions. Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine is the first domestic and foreign institution where the therapeutic potential of umbilical cord blood and the feasibility of its use in the complex treatment of children with critical congenital heart disease have been investigated.

The problem of using cord blood in surgical interventions in newborns in critical congenital heart disease, poses the task for doctors and scientists to develop, first, effective markers of the safety and effectiveness of this approach. The information of interest to us was not found in the available literature.

Neonatal cardiac on-pump surgery needs the donor blood. Donor blood is necessary for neonatal cardiac on-pump surgeries. It is well known that cardiopulmonary bypass (CPB) activates CPB is known to activate perioperative systemic inflammatory responses because of blood contact with the foreign surface of a pump circuit [1]. Neonates undergoing cardiac operations for congenital cardiac defect also show a systemic inflammatory reaction that may affect the whole postoperative course. Autologous umbilical cord blood (AUCB) containing biologically active substances is an alternative source of blood. Therefore, we proposed using autologous umbilical cord blood transfusion in open heart surgeries performed in the first hours of life in neonates with prenatal diagnosis Congenital heart defect [2]. A crucial task is to find markers of safety and effectiveness of AUCB transfusion in neonatal cardiac surgeries. An increase in serum level of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood with its subsequent normalization is considered a

typical response to CPB in adult patients [3]. These biochemical changes are believed to contribute significantly to systemic effects of CPB ranging from mild postoperative edema to severe multiorgan system dysfunction. As to immunology the first year of life is an intermediate interval between the immunosuppressive period of neonatality and the period of maturation with balanced mechanisms of immune response currently. There are deviations in the patterns of immune response to powerful aggressive factors, such as intervention surgery and blood transfusion [4,5]. Proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and IL-8 play an important role in regulation of systemic inflammatory response to cardiac surgeries using CPB. Increase in concentrations of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-6, and TNF- α) occurs during antigen recognition and provision by macrophages, are essential for activation, proliferation and differentiation of lymphocytes, as well as for changes in the functional state of neutrophils [6-8]. High level of proinflammatory cytokines leads to the development of the systemic inflammatory response [7-9]. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines can be a key factor in determining the clinical state of the patient. The immune system requires strict control provided by peptide molecules. The representatives of these are heat shock proteins (HSPs) acting as signalling molecules. It was detected that the cytoplasm of myocardial cells contained an increased amount of HSP with a molecular weight of 60. Blood transfusion is a powerful stress for the body, especially newborns, in which both the immune and anti-stress systems are poorly developed. It is known that various types of stress cause a lot of changes in cells, including changes in the structure and function of protein complexes and individual molecules. The functions of a protein depend on its correct folding, which is determined by the functioning of a specialized family of highly conserved proteins, molecular chaperones (HSPs) or stress proteins. They are responsible for the correct folding and transport of precursors into organelles, regulation of suppression of pro-inflammatory cytokines, repair of ion channels, apoptosis, signaling pathways, modulation of immune damage to cells and organs, presentation of endogenous antigens, formation of steroid receptors, etc. Which makes them ideal candidates for a key role in the processes of life and death of cells, and especially cardiomyocytes [10-15].

Most studies of the role of chaperones in the functioning of the cardiovascular system have been carried out in acute stress diseases (infarction, myocarditis) and their potential cardioprotective role has been shown. It turned out Hsp60 significantly changes the expression level at the end stage of heart failure development, while the expression levels of other chaperones remain practically unchanged. The potential anti-apoptotic role of Hsp60, proven by many experimental studies, underlines its importance not only as a diagnostic but also as an effective therapeutic agent.

Moreover, it has recently been shown that Hsp60 can be a ligand for Toll-like receptor 2 (TLR-2), a component of the innate immune system, and can "mark" cardiomyocytes as a target for immune attack.

The level of membrane Hsp60 also correlated with an increase in the level of apoptosis, which partly explains the nature of the development of heart failure. It has also recently been shown that organ-specific autoantibodies (and autoantibodies against molecular chaperones), which are detected by immunofluorescence in apparently healthy individuals, are associated (according to echocardiography) with signs of early development of pathology, even before clinical manifestations. Therefore, the detection of anti-chaperone autoantibodies can be considered a predictive marker of progression of heart failure in people without clinical manifestations of the disease, with or without echocardiological confirmation of the early stage of the disease [16-19].

It precisely performs anti-apoptotic function, binding to the I-VAC protein, in comparison with other cells of the body and protects the myocardium from damage [20]. On its surface Hsp60 is the only one of all chaperonin families having a ligand for Toll-L receptors (receptors of innate immunity). In the extracellular space, where it is secreted a result of stress factor effect, autoantibodies are produced on Hsp60, which can cause autoimmune processes in the body [21,22]. Hsp60 as signalling molecules, acting on macrophages, endothelial cells and muscle cells, activate them and trigger the production of interleukins [8]. Recently, much attention has been devoted to the role of molecular chaperones, especially heat shock protein 60 (Hsp60) and antibodies to Hsp60

(anti-Hsp60 antibodies) in the pathogenesis of cardiovascular diseases. It was shown that anti-Hsp60 antibodies can increase the inflammatory response induced by extracellular Hsp60, including the production of proinflammatory cytokines [23]. The relationship between a preoperative rate of circulating anti-Hsp60 antibodies in adult patients with heart surgery and the development of postoperative atrial fibrillation was established [24]. According to the scientific resources, anti-Hsp60 antibodies are detected in all clinically healthy individuals, and their content varies greatly from Pockley et. al. (1999). Several researchers demonstrate the involvement of anti-Hsp60 antibodies in the development of pathological processes, but what quantity of these autoantibodies (IgG) should be regarded as unfavourable is not stated? Is there a difference between one's own antibodies, acquired because of transmitted infections or inherited from the mother, and autoantibodies acquired from donor blood? What is the effect of anti-Hsp60 antibodies, acquired through donor blood transfusion on the recipient's body? We found no answers to these questions in the literature available to us.

Mental and neurological disorders in infants in the remote period after surgery with artificial blood circulation occur. The cause of neurological disorders after cardiac surgery is usually ischemic lesions that develop during CPB and after reperfusion and rewarming. Another important factor related to complications from the central nervous system in the postoperative period are preoperative brain lesions associated with the anatomical features of the brain and the physiology of prenatal blood circulation. It should be noted that it is difficult to assess the degree of central nervous system disorders in neonates. Neurophysiological examination methods are impossible options in the assessment of critically ill neonates. At the same time, brain MRI and ultrasound sonography are uninformative regarding functional indicators.

To date, the most common method of assessing the degree of brain damage in newborns at the preoperative stage and after SCI is the assessment of the level of the biochemical marker of brain damage - glial protein S100B. It is difficult to assess the degree of violations of the central nervous system in neonates. Currently, there is a work to assess the degree of brain damage by the level of glial protein S100 β . The release of neuron-specific astroglial S-100 protein into cerebrospinal fluid is a marker of cerebral damage. S100 is a calcium binding protein present in the central nervous system (CNS). The dimers $\alpha\beta$ and $\beta\beta$ of S100 are specific mainly to the nervous system and present chiefly in the astroglial cells of the CNS. There are a few studies of S100 in serum of infants which proved it to be a possible marker of postperfusion cerebral injury after pediatric cardiac operations. Circulating S100 protein was increased in fetuses with intrauterine growth restriction and correlated with cerebral hemodynamic, suggesting that it may represent an index of cerebral cell damage in the perinatal period [25]. S100 can be used for monitoring patients with various cerebrovascular disorders and in cases of extracorporeal circulation [26]. Thus, assessing the state of the central nervous system in neonates operated with CPB is an important aspect of assessing the adequacy of perfusion.

Aim. The study is aimed at disclosing the influence of autologous umbilical cord blood on the organisms of the neonates with congenital heart defects through the markers of the inflammatory process, neuro, and autoimmune disorders.

Patients and Methods

From September 2009 till September 2012, 102 neonates with transposition of the great arteries were enrolled in this study with the permission of the bioethical commission of the institution and after a written informed consent of the patient's parents were obtained. These patients were divided in two groups, which differed by intraoperative blood management strategy but had similar underlying diagnosis, birth weight, sex. Group I (n=42) included prenatally diagnosed neonates who underwent surgery using AUCB. Group II (n=60) included postnatally diagnosed neonates who underwent surgery using donor blood components. As a control group we used serum of blood from 20 healthy neonates without any cardiac malformation.

We studied the level of anti-Hsp60 antibodies in pregnant women (n=47) with prenatally diagnosed fetal CHD and clinically healthy donors (n=120) whose blood components were used for transfusion to the neonates with CHD.

Characteristics of umbilical cord blood in the study group

Collection of umbilical cord blood was recommended to all newborns if prenatal fetal echocardiography revealed a critical congenital heart defect. The decision on the possibility of cord blood collection was made by the obstetrician-gynaecologist, responsible for the delivery of labour, who took into account the conditions and the absence of any contraindications, namely: acute inflammatory diseases of the mother; the presence of antibodies to HIV, the hepatitis C virus, hepatitis B virus surface antigen, syphilis, TORCH infection (Ig M),; the use of cytotoxic, teratogenic or intravenous narcotic drugs during the period of pregnancy, mother's blood transfusion during the last 12 months, mental illness of parents. The median volume of collected and transfused autologous UCB was 80 ml (range 40-150 ml).

We analysed serum level of cytokines IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α , IL-10 and S-100 β protein and HIF-1 α before and after (on the 1st, 3rd, 7th days) corrective cardiac operations in neonates. S-100 protein concentration was analyzed by ELISA in the machine Multiskan Ascent V1.24, sets CanAg S100 EIA (Fujirebio Diagnostics Sweden). Cytokines analyzed by ELISA in the machine Multiskan Ascent V1.24, sets "Bioscience", Austria. Serum levels of anti-Hsp60 antibodies were investigated by ELISA with modifications before and after (on the 1st, 3rd, 7th days), 2, 4, 6 months, 1, 2, 3 years.

Purification of IgG antibodies from samples of serum highly reactive to Hsp60 according to ELISA results of clinically healthy donors was carried out by the method of affinity chromatography on Protein G-Sepharose.

A total lysate from a biopsy of the right atrial myocardium of newborns with TMS (n=9) was obtained using Ripa buffer (20 mM Tris-HCl, pH 7.5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1% NP-40; 1% sodium deoxycholate; 0.1% sodium dodecyl sulfate; 0.1% SDS, 0.1% protease inhibitor mixture solution (Sigma, USA), PMSF).

Electrophoresis of the obtained protein preparations was performed in 12% PAAG under denaturing conditions according to Laemmli. Western blotting (immunoblotting) was performed according to standard methods, using polyclonal anti-GroEl antibodies and IgG antibodies purified on Protein G-sepharose from samples of serum highly reactive to Hsp60 according to ELISA results of clinically healthy donors.

Complete blood count was carried out at the "Pentra 60" haematological analyser. Morphological features of fetal erythrocytes of umbilical cord blood and adult donor were painted according to Romanovsky Giemsa. Magnification $\times 1000$.

Statistical analysis was performed with the help of StatSoft STATISTICA 8.0.550 Portable (Eng) 2008. Data are presented as standard error of the mean). Nonparametric tests were used (Median, 25-75 percentile). Correlations were made with the help of Spearman's test, and to compare continuous variables between groups Mann-Whitney test were used.

Results

Evaluation of the composition of umbilical cord blood of newborns with congenital heart disease

Today, it is believed that the benefits of donating blood transfusions decrease year by year, because the negative points of this procedure come to the fore, and first, the danger of carrying it out for the patient is emphasized. Among the problems associated with blood transfusion, there is a real possibility of infecting the patient with various infections, severe transfusion reactions, and immunological disorders.

It is important to note that in all cases of significant perioperative blood loss, no single method is sufficient to completely avoid blood transfusion. Modern medicine is aimed at developing methods of limiting the use of donor blood during extracorporeal circulation. In recent

years, several leading specialists in the field of medicine (Durandy Y., 2010) and biotechnology have been searching for new technologies for bloodless surgery and autohemotransfusions as a safer method of treatment.

The results of the use of autologous umbilical cord blood in the treatment of anemia and other pathologies are reflected in the literature [27]. Neonatal cardiac surgery of complex VVS requires urgent operation with CHD and the use of allogeneic donor blood, which is physiologically incompatible with the body of a neonates due to the age difference in its molecular and biological composition.

A study of morphological features of erythrocytes of umbilical cord blood of newborns with CHD was conducted. According to the literature, the characteristics of the size and shape of erythrocytes of umbilical cord blood in healthy newborns are consistent with our research. Fetal erythrocytes turned out to be larger than adult erythrocytes, have a rounded shape, hyperchromic colour (Figure 1).

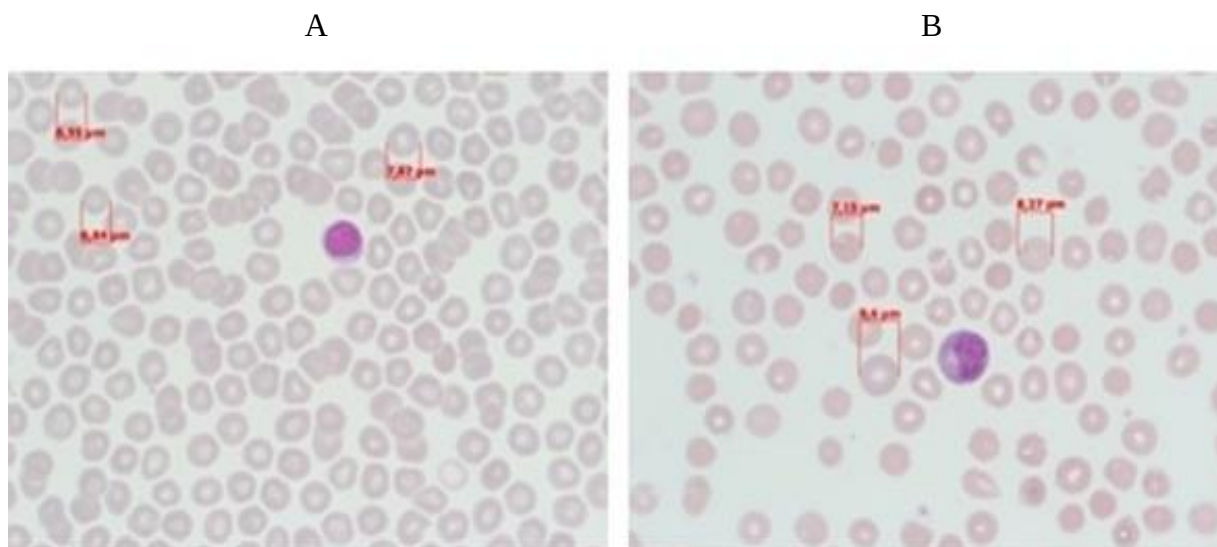


Fig. 1. Photomicrograph of a blood smear. Morphological features of fetal erythrocytes of umbilical cord blood (A) and adult donor (B) are shown. Painting according to Romanovsky Giemsa. Magnification $\times 1000$.

From Figure 1 fetal erythrocytes have sizes from 7 to 9.5 μm , compared to adult erythrocytes, which on average had a size of 6.9 μm . Pronounced hyperchromic coloring of fetal erythrocytes indicates their saturation with hemoglobin. Adult erythrocytes have a normochromic color with a lumen inside the cell.

We conducted a general analysis of the umbilical cord blood of newborns with CHD according to red blood indicators, namely erythrocyte indices MCV (average volume of erythrocytes), MCH (average content of hemoglobin in erythrocytes), it can be seen that with a general norm in peripheral blood $\text{MCV} > 80 \text{ fl}$ and $< 100 \text{ fl}$ (reference values of umbilical cord blood of healthy newborns are not available). Neonates with CHD which had umbilical cord blood transfused, MCV was 105 fl, which indicates a larger volume of erythrocytes in umbilical cord blood. According to the MCH indicator, with the norm in newborns $> 29 \text{ pg}$ and $< 36 \text{ pg}$, it was 36.4, which indicates an increased content of hemoglobin inside of erythrocytes of the umbilical cord blood, the measured indicators on the hematological analyzer correspond to the microscopic examination of the umbilical cord blood smear stained according to Romanovsky Giemsa.

A mature erythrocyte does not have cytoplasmic organelles and a nucleus; therefore, it is not capable of synthesizing proteins and lipids, oxidative phosphorylation, and maintaining the reactions of the tricarboxylic acid cycle. Due to the lack of the ability of mature erythrocytes to synthesize proteins, they exist and function due to previously synthesized (in the nuclear cells of the

erythroid row) proteins, including enzymes. Hemoglobin is 98% of the mass of cell cytoplasmic proteins. Hemoglobin (HbA1) is a complex protein and is a heterodimeric tetramer consisting of two α and two β polypeptide chains connected by four heme molecules. HbF ($\alpha_2\gamma_2$ - fetal hemoglobin) fetal hemoglobin. The affinity of oxygen to hemoglobin and the ability to release oxygen in tissues is regulated by several factors: temperature, concentration of hydrogen ions, partial pressure of CO₂ and 2,3-diphosphoglycerate. Thus, an increase in temperature (for example, in working muscles) reduces the affinity of hemoglobin for oxygen. A decrease in blood pH causes a shift of the dissociation curve to the right. Hemoglobin in the deoxygenated state has a higher affinity for protons than oxyhemoglobin (the R-form is a stronger acid). As a result, when hemoglobin binds to oxygen, protons dissociate from the molecule. The reason for the release of protons (for example, from histidine residues in the protein) is the conformational changes that occur during the transition from the T state to the R state. In tissues, the pH is lower than in blood plasma due to the increased content of CO₂. With an increase in the concentration of hydrogen ions and the partial pressure of CO₂ in the environment, the affinity of hemoglobin for oxygen decreases. The influence of these factors on the oxyhemoglobin dissociation curve is called the Bohr effect.

The 2,3-diphosphoglycerate formed during the transformation of glucose reduces the affinity of hemoglobin to oxygen and shifts the dissociation curve of oxyhemoglobin to the right. The hemoglobin tetramer binds one molecule of 2,3-diphosphoglycerate, which is in the central cavity formed by the amino acid residues of all four subunits. At the same time, positively charged functional groups of amino acids are oriented inside the cavity. The 2,3-diphosphoglycerate molecule, which has four negative charges at normal blood pH, corresponds to the size of the cavity in its size and configuration, and forms ionic bonds with positively charged functional groups of amino acids. Hemoglobin can accommodate a molecule of 2,3-diphosphoglycerate in the deoxygenated (T) state.

Thus, 2,3-diphosphoglycerate stabilizes the T-form of hemoglobin, forming a connection between β -chains, which must be destroyed during the transition from T to R-form. Upon oxygenation (in the R-state), because of conformational changes in the protein due to transformation, the cavity becomes smaller and cannot accommodate a 2,3-diphosphoglycerate molecule. At a low oxygen pressure in the tissues, a larger amount of 2,3-diphosphoglycerate is synthesized in erythrocytes, which contributes to an increase in oxygen delivery by hemoglobin. Fetal hemoglobin (HbF) binds 2,3-diphosphoglycerate less strongly due to the features of the structure of the protein component (there are no positive charges of β – subunits, which participate in the formation of ionic bonds with the 2,3-diphosphoglycerate molecule), which provides it higher affinity to oxygen.

Cord blood contains up to 98% fetal hemoglobin (HbF), which better supplies oxygen to the tissues of the fetus and newborn child. Fetal hemoglobin is more physiological for a newborn than an adult.

The content of fetal hemoglobin in the blood of newborns with CHD before and after surgery was studied in dynamics. A significantly higher (difference statistically significant $p < 0.001$) HbF content was observed in patients transfused with autologous umbilical cord blood than in patients transfused with donor blood. The results are presented in Figure 2.

From Figure 2 patients with transfused donor blood have a sharp decrease in HbF from 82.7% to 35.1% on the 1st day after surgery, which is replaced by an adult donor during CPB with hemotransfusion. Gradually, HbF in the 2nd group of patients decreases to 28.7% on the 4th day after surgery.

Patients transfused with autologous umbilical cord blood both during surgery and after it had almost the same level of HbF observed in them at birth, which corresponds almost to the content of HbF in the blood of healthy newborns.

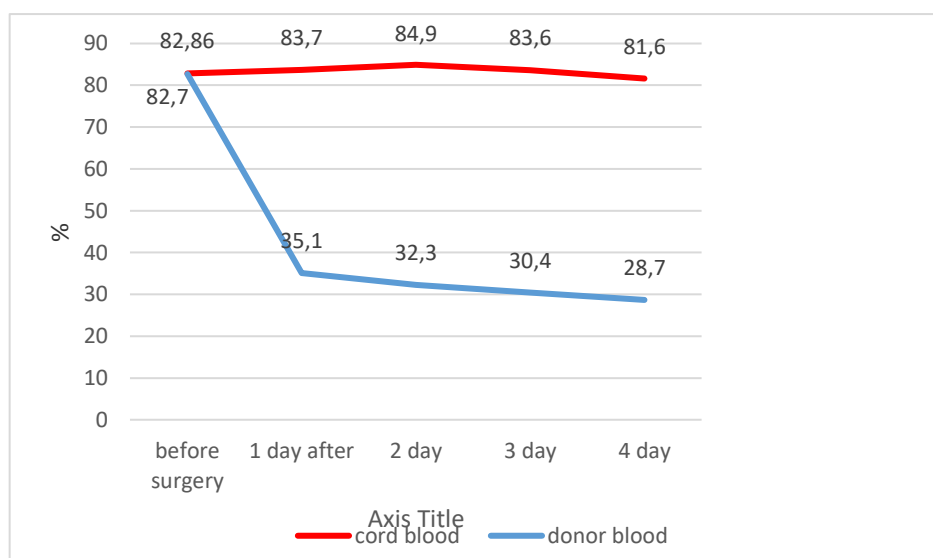


Fig. 2. Dynamics of the level of fetal hemoglobin in neonates with CHD before and after surgery using autologous umbilical cord or donor blood (%).

In addition, fetal blood contains a much larger amount of erythropoietin than donor (adult) blood, which is a physiological stimulator of erythropoiesis. It activates mitosis and maturation of erythrocytes from progenitor cells of the erythrocyte line, which has a positive effect on erythropoiesis in the newborn during the early postoperative period. According to studies conducted by several authors [28,29] in the first 5-7 days after surgery, most patients have anemia, associated with intraoperative blood loss.

Thus, summarizing the results of the study, umbilical cord blood both morphologically (formed blood elements) and homeostatically (fetal gas exchange) corresponds to the parameters of the blood of a newborn child. This indicates the physiological nature of the transfusion of one's own umbilical cord blood during an operation with CPB compared with physiologically incompatible adult donor blood.

We studied the cytokine level in blood serum, which is accessible for patient's clinical monitoring during on-pump surgery with AUCB or donor blood components. We have calculated the cytokine index of inflammation as an indicator of an inflammatory process. This index reflects cytokine balance or imbalance. Cytokine index of inflammation (CII) was calculated by the following formula: $CII = (A + B + C + D) \setminus E$, where A is $TNF-\alpha$, B – $IL-1\beta$, C – $IL-6$, D – $IL-8$, and E – $IL-10$. The dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokine secretion in neonates with CHD was presented in Table 1.

Patients of the 2nd group demonstrate increased level of proinflammatory cytokines $TNF-\alpha$ and $IL-8$ in serum whereas anti-inflammatory $IL-10$ level was decreased after surgery. This is an unbalanced cytokine response, a shift towards inflammatory parameters, and a significant effect on recovery processes in the postoperative period. Patients of the 1st group demonstrate increased level of $IL-10$ on the 1st day after surgery in comparison with the patients of the 2nd group. $IL-10$ is an antagonist of proinflammatory cytokines; therefore, its increase is proportional to the increase of proinflammatory cytokines.

According to the correlation analysis patients of the 1st group had a direct correlation between $IL-10$ and $IL-8$ before surgery ($r = 0,5$, $p < 0,05$) and on the first day after surgery ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

Table 1

Comparative characteristics of the content of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 in the serum of the neonates with CHD who were transfused AUCB (group 1) and the neonates with transfused components of donor blood (group 2) (data are presented as Median (25-75%))

Days before and after surgery	Concentration of cytokines in serum, pg / ml				
	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10
Before surgery					
group1	8,5 (6,1 – 14,1)	2,5 (2,2 – 3,4)	5,7 (2,0 – 16,0)	16,2 (10,9 – 24,0)*	5,5 (4,6 – 10,0)*
group2	12,6 (9,4 – 42,9)**	2,4 (1,2 – 3,2)	4,2 (1,3 – 14,2)	30,9(24,0 – 64,0)**	2,5 (1,8 – 3,7)
1 st day after surgery					
group 1	49,4 (8,2 – 77,6)**	2,8 (2,3 – 3,4)	61,9 (10,6 – 105,0)**	28,9 (22,0 – 55,0)*.**	13,9 (10,3 – 30,3)*.**
group 2	42,6 (9,8 – 92,5)**	2,3 (2,1 – 3,2)	36,2 (10,7 – 83,5)**	67,9 (42,0 – 105,0)**	6,3 (5,0 – 11,4)
3 ^d day after surgery					
group 1	11,6 (8,0 – 39,2)	2,3 (2,2 – 3,1)	4,8 (2,0 – 15,0)	27,7 (21,0 – 52,0)*.**	3,5 (2,4 – 4,8)
group 2	14,6 (9,7 – 22,0)	2,5 (2,1 – 3,3)	9,1 (2,0 – 20,5)	47,3 (28,0 – 116,0)**	4,6 (2,9 – 8,0)
7 th day after surgery					
group 1	39,0 (9,2 – 46,0)**	2,6 (2,4 – 3,9)	5,5 (1,6 – 13,9)	30,3 (25,0 – 57,0)*.**	4,7(3,1 – 7,0)*
group 2	26,2 (8,7 – 74,7)**	2,6 (2,0 – 3,3)	6,2 (2,0 – 18,5)	37,7 (22,0 – 84,0)**	2,9 (2,5 – 4,2)
Healthy					
Newborns	5,9 $\pm$ (4,9 – 6,9)	2,9 $\pm$ (2,2 – 3,7)	1,73 $\pm$ (0,66 – 7,3)	10,5 $\pm$ (9,1 – 16,4)	2,2 $\pm$ (1,7 – 6,2)

* – compared to 2nd group p< 0,001, ** – compared to the control p< 0,01.

We have created such an index CII that makes it possible to observe the balance of pro-and anti-inflammatory cytokines, as mediators of the immune response in neonates with CHD after surgery (Table 2).

Table 2

Cytokine inflammation index in neonates with CHD (data are presented as $M \pm SD \pm m$)

Neonates with CHD	CII											
	Before surgery			1 st day			3 ^d day			7 th day		
	After surgery											
M	SD	m	M	SD	m	M	SD	m	M	SD	m	
1 st group	8,3 ¹	5,4	1,4	12,4 ¹	9,2	1,9	18,7 ^{1,2}	11,0	2,4	19,8 ²	10,0	3,1
2 nd group	42,0 ²	31,2	8,2	27,9 ²	17,0	3,8	33,6 ^{1,2}	20,0	10,1	38,5 ²	23,2	6,2
Healthy newborns	9,5	6,0	1,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—

¹ – compared to the 2nd group $p < 0,05$; ² – compared to the control group $p < 0,01$ (Mann-Whitney U test and Shapiro-Wilk test were used).

During 7 days of follow-up CII was significantly higher in patients of the 2nd group as compared to the patients of 1st group. After surgery CII in the patients of the 1st group increased slowly and it did not differ significantly from the one in healthy neonates. High CII index indicates unbalanced cytokine secretion that the level of proinflammatory cytokines is higher than of anti-inflammatory ones in blood serum. It indicated an expressive prolonged inflammation in the bodies of the neonates. Clinical significance of CII is reflected in the positive correlation with ESR (erythrocyte sedimentation rate), the number of patient days in intensive care, the number of days of antibiotic therapy, and hyperthermia. Thus, our research indicates that CII is a clinically significant indicator and can be used in medical practice to monitor postoperative complications not only in neonates with CHD, but also with other pathologies. We demonstrated that AUCB transfusion in neonates did not disrupt the balance of the cytokine secretion.

We studied the role of anti-Hsp60 antibodies within the development of postoperative complications in neonates with CHD after AUCB or donor blood transfusion in cardiac surgery. We were the first to study the level of anti-Hsp60 antibodies in pregnant women with prenatally diagnosed CHD of fetus and clinically healthy donors whose blood components were used for transfusion to the neonates with CHD. We have established a statistically significant correlation between the level of IgG anti-Hsp60 antibodies in the serum of pregnant women and their neonates ($p=0.000001$). To understand the possible immunoregulatory role of these antibodies we need to investigate their biological activity.

We investigated the blood of 123 healthy donors aged from 20 to 48 years for the presence of anti-Hsp60 antibodies (Table 3).

Table 3

Frequency analysis of anti-Hsp60 antibodies in blood serum of healthy donors

Samples of blood serum of healthy donors – 123 (100%)		
Hsp60-negative serum samples	Increased levels of antibodies in serum	Hsp60-positive serum samples
66,5%	21,5%	12,5%

The serum was considered Hsp60-positive when the optical density (dilution 1:50) exceeded the average value of the controlled optical density by 2 standard deviations ($M+2sd$). The level of anti-Hsp60 antibodies in the donors' blood serum varied despite their age and sex.

We examined 90 pregnant women with prenatally diagnosed critical CHD of a fetus and their neonates. The level of serum anti-Hsp60 antibodies in pregnant women (36-40 weeks of gestation) was almost equal to their infants'. That indicates mother-to-child transplacental transmission of anti-Hsp60 IgG antibodies.

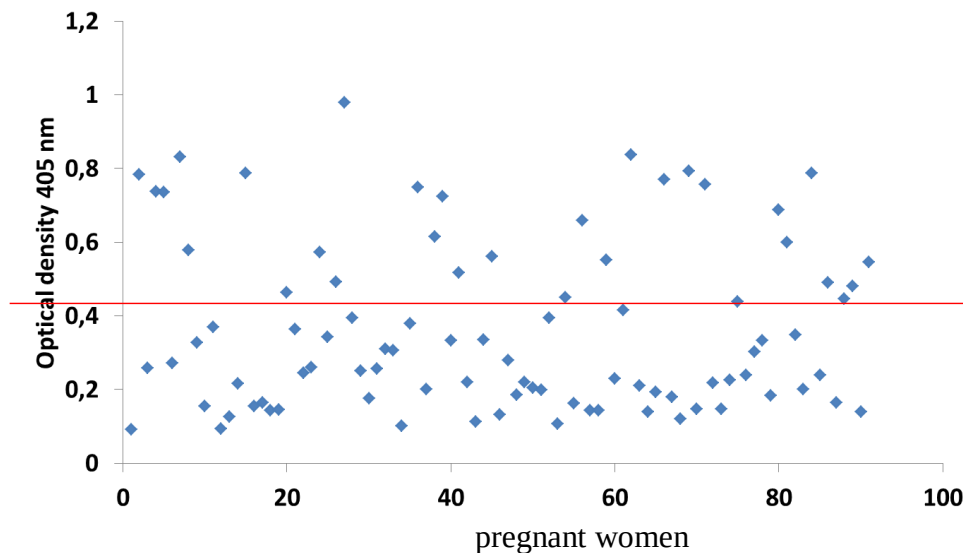


Fig.3. The level of anti-Hsp60 antibodies in serum samples of pregnant women with prenatally diagnosed critical CHD of a fetus (n90)

The blood of 23 healthy neonates was examined for the presence of anti-Hsp60 antibodies as a control of the neonates with CHD. The average level of anti-Hsp60 antibodies in the serum of healthy neonates was 0.133 ± 0.059 OD. That is calculated through the following formula ($m + 2sd$) = $0.133 + 2 \times 0.059 = 0.251$ OD. All serum samples of the neonates with high level of anti-Hsp60 antibodies exceeding 0.251 OD were considered as Hsp60-positive serum samples.

We examined the neonates with CHD whose AUCB or donor blood was submitted for the presence of anti-Hsp60 antibodies in the serum blood.

Our research showed that the level of anti-Hsp60 antibodies before surgery in both groups of neonates was like their mothers'.

After surgery the neonates with transfused AUCB showed decrease of the level of anti-Hsp60 antibodies in serum, which may indicate their destruction in the bodies of the neonates (Wilcoxon criterion $p=0,0027$). The neonates who were transfused donor blood during the surgery showed an increase of the level of anti-Hsp60 antibodies in the serum (Wilcoxon criterion $p=0,0001$).

We identified a negative correlation between cord blood transfusion and anti-Hsp60 antibodies levels $r=-0,39$, and a positive correlation between donor plasma transfusion and anti-Hsp60 antibodies levels $r=0,4$, i.e. the more plasma was infused, the higher were the levels of anti-Hsp60 antibodies in the serum of the neonates. In our opinion, donor blood is a potential source of anti-Hsp60 antibodies [30].

We investigated the expression of Hsp60 in the right atrium of the neonates with CHD by Western blotting. The samples of serum blood of the donors who were the most highly reactive to Hsp60 were affinity purified using Protein G Sepharose. The samples of serum blood of the neonates with CHD who were the most highly reactive to Hsp60 were also purified. The biopsy specimens of the right atrium were performed during the operation (with the fragments left during the surgical reconstruction).

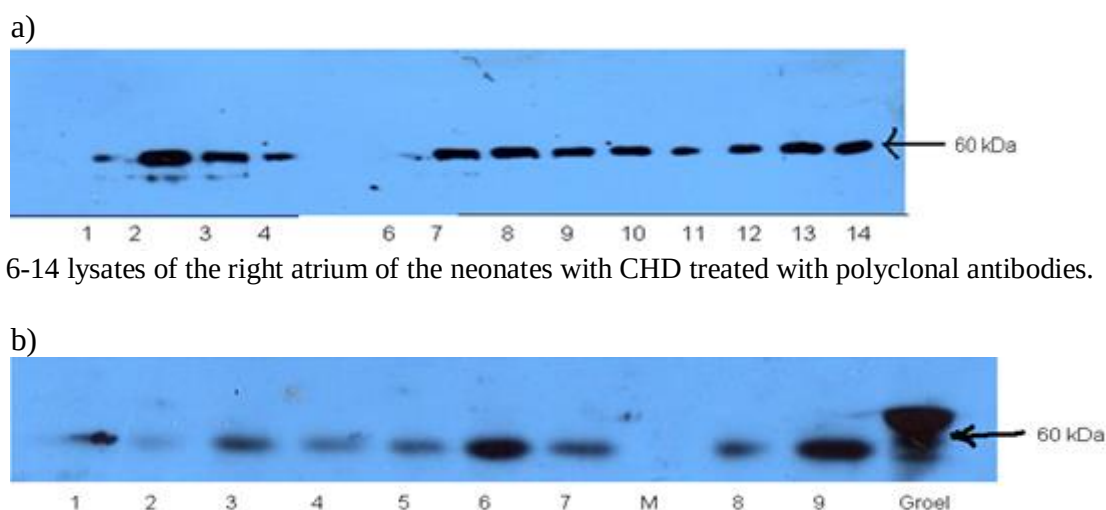
Table 4

Frequency analysis of detecting (%) patients with CHD having high levels of anti-Hsp60 antibodies (2 years observation period)

Observation period	% Hsp60-positive serum samples	
	1 st group	2 nd group
Before surgery	20,6	28,2
1 st day after surgery	4,1*	22,9*
3 rd day after surgery	14,8*	23,4*
7 th day after surgery	8*	21,4*
3 months after surgery	0	0
6 months after surgery	0	0
1 year after surgery	0	12,5
2 years after surgery	0	12

* – in comparison with the 2nd group, $p < 0,05$

It was done with the permission of the bioethical commission of the institution) and frozen at -40°C . Lysates were obtained, electrophoresis of the obtained lysates in a polyacrylamide gel was carried out, further western blot analysis (Figure 2).



№ 1-4, 6-14 lysates of the right atrium of the neonates with CHD treated with polyclonal antibodies.

№ 1-7, 8-9 lysates of the right atrium of the neonates with CHD treated with antibodies affinity purified IgG antibodies from highly reactive to Hsp60 serum samples of healthy donors.

Fig.2 (a, b). Affinity purified IgG anti-Hsp60 antibodies from serum samples of blood donors recognized the protein with a molecular mass about 60 kDa from right atrially sates of the newborns with CHD (Western blotting)

The figures showed that IgG antibodies from the donor blood serum were recognized in the atrially sates of the neonates with CHD by the protein with a molecular weight of 60 kDa which corresponds to the molecular weight of the investigated chaperonin Hsp60. Accordingly, if the tested antibodies recognize chaperonin Hsp60 in the atrium of the neonates, then when donor blood with a high content of anti-Hsp60 antibodies are transfused, they can form clusters on the surface of cardiomyocytes and induce cytotoxic cell lysis.

We conducted comparative research of the ability of anti-Hsp60 antibodies, affinity purified from the donor blood serum with a high and low content of the anti-Hsp60 antibodies, to recognize Hsp60. The immunoblot method showed that only samples of donor blood serum with high content of anti-Hsp60 antibodies recognized Hsp60.

The patients of the 2nd group were divided into subgroups to determine the clinical significance of anti-Hsp60 antibodies. A – patients with high level of anti-Hsp60 antibodies in the blood serum before and after surgery; B – patients with low level of anti-Hsp60 antibodies in blood serum before surgery and high level after it; C – patients with low level of anti-Hsp60 antibodies in the blood serum before and after surgery; D – patients with low level of anti-Hsp60 antibodies in the blood serum and its increase after surgery. We evaluated the clinical parameters of the patients between subgroups (Tables 5, 6).

Table 5

Cytokine inflammation index in the neonates with CHD who were infused donor blood

Neonates of the 2 nd group	Before surgery	1 st day after surgery	3 ^d day after surgery	7 th day after surgery
A	53,8 ± 42,0	25,8 ± 19,5	37,8 ± 29,0	40,0 ± 25,0
B	43,3 ± 10,0	21,5 ± 16,0	25,8 ± 14,0	57,0 ± 40,0
C	35,9 ± 29,0	29,7 ± 20,0	29,6 ± 21,0	27,2 ± 21,0
D	24,5 ± 18,0	30,1 ± 20,0	37,6 ± 26,0	61,5 ± 41,0
P(ANOVA)	0,043	0,67	0,5	0,004

P(ANOVA) – dispersion analysis to determine the probable difference between the indicators in the groups, $p < 0,05$.

Table 6

Serum anti-Hsp60 antibodies of the newborns with CHD after donor blood transfusion having postoperative complications

Newborns of the 2 nd group	IL-8 – 7 th day after surgery (pg/ml)	Hours spent in intensive care unit	Antibiotic therapy (days)	Hyperthermia after surgery (%)
A (13n)	84,3 ± 81,0*	192,0 ± 80,6*	8,5 ± 5,6	76,9
B (8n)	73,5 ± 72,0*	171,0 ± 52,4	8,3 ± 2,3	87,5
C (36n)	43,3 ± 29,0	155,0 ± 55,9	7 ± 5,0	47,2
D (12n)	70,2 ± 65,0*	165,0 ± 56,1	7,9 ± 4,9	78,0

* – in comparison with group C, $p < 0,05$ by the Mann-Whitney criterion

The patients of subgroup C had the lowest level of CII after surgery, the fewest number of cases of high body temperature, the lowest level of IL-8 in blood serum, the length of antibiotic therapy and intensive care treatment was shorter than in the other subgroups. The CII of the patients in subgroup B was 52.4 on the 7th day after surgery, being the highest among the other subgroups and accompanied by high and long-term hyperthermia, the highest level of IL-8 in blood serum, and prolonged antibiotic therapy.

All clinical indicators showed more expressive development of postoperative complications precisely in the patients of subgroup B, who were transfused donor blood with high level of anti-Hsp60 antibodies.

Our research demonstrated that the effect of anti-Hsp60 antibodies on the development of inflammation process is concentrated characteristic for in the early stages of their circulation in blood serum, and their quantitative content.

S-100 β protein determination

According to the results of the research the neonates of the 1st group did not significantly differ mean of S100 β in serum from those of the control group before the operation. We have formerly investigated hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), functions as a master transcriptional regulator of the adaptive response to hypoxia. The correlation analysis of HIF-1 α

and S100 β proteins showed a strong correlation of $r = 0,96$, $p < 0.05$ in the neonates of the 1st group before the operation and medial correlation of $r = 0,55$, $p < 0.05$ between S100 β protein and HIF-1 α in the neonates of the 2nd group on the 1st day after surgery.

The neonates of the 2nd group were 3-7 days old before surgery and received a course of therapy to eliminate hypoxic condition. Their level of S100 β protein in blood serum was significantly lower than of those in the control group.

On the first day after surgery 80% of the patients of the 1st group had a significant decrease of S100 β in blood serum as compared to operating before. The patients of the 2nd group had increased S100 β in blood serum on the 1st day after surgery as compared to its level before the operation. 50% of the patients of the 2nd group on the 1st day after surgery had a statistically significant increase of S100 β in blood serum, 11% of the patients in this group had unchanged level of S100 β in blood serum, 39% of the 2nd group had slight decrease S100 β level in blood serum. MRT diagnosis showed 57% of patients of the 2nd group of brain white-matter lesions.

Discussion

About 5 thousand of children with critical congenital heart disease (CCHD) are born in Ukraine annually. Surgical correction of critical congenital heart disease using cardiopulmonary bypass usually requires homologous blood transfusion. It's associated with the risk of transfusion-transmissible infections and immunological complications, especially in neonates [14].

We were the first in the world to suggest using AUCB in cardiac surgery for CHD as a new biotechnological method. The present work is aimed at analysing major issues regarding a search for the markers of safety and effectiveness of AUCB in neonates.

CPB is known to activate perioperative systemic inflammatory responses. A typical response to CPB in adult patients is considered an increased level of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood serum with its subsequent normalization.

According to the research massive donor blood transfusion to neonates leads to their organ dysfunctions, and immune system disorders. Anti-Hsp60 antibodies from donor blood after entering the body of a child lead to the increase of inflammatory reactions accompanied by an imbalanced cytokine response to the operation, the development of postoperative complications and prolonged hospitalization. Anti-Hsp60 antibodies, present in large amounts in blood serum, can bind Hsp60 protein on the surface of stressed cells, leading to their defeat. Using autologous umbilical cord blood in open heart surgery, we ensure the safety of the resources of our body, not breaking the functions of the immune system and the processes of recovery.

Conclusions

The research demonstrated that newborns with congenital heart defects had the same levels of anti-Hsp60 antibodies as their mothers. None of the patients in the group, where autologous umbilical cord blood was applied, demonstrated a significant decrease of anti-Hsp60 antibodies in the postoperative period. 35% of the neonate who were transfused donor blood during surgery showed a significant increase of the levels of anti-Hsp60 antibodies in blood serum. Patients of the second group had high levels of pro-inflammatory cytokines in the postoperative period. Showed that patients of the 2nd group had increased S100 β in blood serum on the 1st day, which was accompanied of brain white-matter lesions on an MRT examination. Patients of the 1st group had no such violations.

According to the results of the research, 8.93% of the clinically healthy donors examined by us had anti-Hsp60 positive serum, another 25% of donors had elevated levels of anti-Hsp60 antibodies. Questions remain open today, whether elevated levels of anti-Hsp60 antibodies in the donors we examined may indicate the presence of undiagnosed chronic bacterial infections, pathological processes, etc., whether anti-Hsp60 antibodies circulating in the plasma of donors may be cytotoxic to the cardiomyocytes of a newborn. How donor antibodies can be neutralized in the body of a newborn, and what long-term consequences will have a transfusion of donor plasma containing elevated levels of anti-Hsp60 antibodies on the body of a newborn with CHD. Thus, it

was established that the plasma of clinically healthy donors can have an increased content of anti-Hsp60 antibodies. It was shown for the first time that IgG antibodies affinity-purified from samples of serum highly reactive to Hsp60 according to ELISA results of clinically healthy donors recognized proteins with a molecular weight of about 60 kDa in total lysates of biopsies of the right atrium of newborns with CHD. A direct correlation was established between the volume of transfused donor plasma and the length of stay of newborns with CHD in the hospital. All newborns with CHD, whom were detected high levels of anti-Hsp60 after surgery, hyperthermia was observed in the postoperative period, among them there was a higher percentage of patients who were in the intensive care unit for more than 144 hours, in the hospital – for more than 20 days, and the course of antibiotic therapy in which exceeded 7 days, compared to patients whose levels of anti-Hsp60 in serum blood were negative during the entire observation period (before and after surgery – 7 days).

Using autologous umbilical cord blood in neonatal cardiac surgery is safer as compared to allogeneic donor blood transfusion. This study demonstrates that transfusion of autologous UCB in neonates during open-heart surgeries is safely and a promising alternative to donor blood components.

Declaration of conflicting interest

The author declares that there are no conflicts of interest.

References:

1. Biloklyts'ka, H.F., Tsetsura, N.V., Vorobyova, H.M. (2010). The way of evaluation of inflammatory process at generalized periodontitis in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Patent on Invention №47130 UA MPK A61B. published 11.05.10. Bull. №9.*
2. Chasovskyi, K., Fedevych, O., Yemets, I. (2013.) Reply. An innovative technique to the neonatal arterial switch operation. *Ann ThoracSurg, Vol. 95, 1513–1514.*
3. Calhoun, D.A., Donnelly, W.H., Jr, Du, Y., Dame, J.B., Li, Y., Christensen, R.D. (1999). Distribution of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and G-CSF-receptor mRNA and protein in the human fetus. *Pediatr Res, Vol. 46(3), 333-8.* Cited in PubMed; PMID 10473051.
4. Yemets, I.M., Vorobyova H.M., Rudenko N.M., Fedevych O.M., Chasov'skyy K.S., Tret'yakova I.A., Vasylenko L.I., Tkachenko Y.V., Hovsyeyev, O.D., Makarenko M.V. (2010). Cytokine profile at complicated abnormalities in the newborns. *Yearbook of Cardiovascular Surgeons of Ukraine. Cardiovascular Surgery, Vol.18, 175-9.*
5. Tkachenko, Y.V., Vorobyova, H.M., Zhovnir, V.A., Yemets I.M. (2012). The effect of autologous umbilical cord and donor blood on the cytokine profile in newborns with transposition of the main vessels. *Physiological journal, Vol. 58, No. 2, P. 44–50.*
6. Tkachenko, Y.V., [et. al.]. (2012). Dynamics of cytokine levels as indicators of the inflammatory process in newborns with transposition of main vessels after surgery using autologous umbilical cord blood. *Yearbook of scientific works of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine, P. 486-491.*
7. Vorobyova, G.M., Tkachenko Y.V., [et. al.] (2011). Proinflammatory cytokines in newborns with complex congenital heart defects when using autologous umbilical cord blood and donor blood components. *Yearbook of scientific works of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine. P. 60-67.*
8. Dame, J.B., Christensen, R.D., Juul S.E. (1999). The distribution of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and its receptor in the developing human fetus. *Pediatr Res, Vol.46, № 4, 358-66.* Cited in PubMed; PMID 10509354.
9. Plötz, F.B. (1993). Blood activation during neonatal extracorporeal life support. Plötz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. *J Thorac Cardiovasc Surg, Vol. 105(5), 823-32.* Cited in PubMed; PMID 7683735.
10. Fatkin, D., Graham, R. (2002). Molecular Mechanisms of Inherited Cardiomyopathies. *Physiol. Rev., Vol.82, P.945-980.*
11. Fu, M., Matsui, S. (2002). Is cardiomyopathy an autoimmune disease? *Keio J.Med, Vol.4, P. 208-212.*

12. Bredford, M.M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.*, V.72, P.248-254.
13. Caforio, A.C., Yoidman, Y.A., Baig, M.K. (1997). Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy become undetectable with disease progression. *Heart*, Vol. 77, P. 62-67.
14. Donnelly, T.J., Sievers, R.E, Vissein FL, Welch, W.J, Wolfe, C.L. (1992). Heat shock protein induction in rat hearts: a role for improved myocardial salvage after ischemia and reperfusion. *Circulation*, V. 85, P 769-76.
15. Snoeckx, LHEH, Cornelusson, R.N, Van Nieuwenhoven, F.A, Reneman, R.S, Vander Vusse, G.J. (2001). Heat Shock Proteins and Cardiovascular Pathophysiology. *Physiol Rev*, V. 8, 1461-97.
16. Matsiota, P., Druet, P., Dosguet, P., Zuilbert, B. S., Avrameas. (1987). Natural autoantibodies in systemyc lupus erythematosus. *Unite Immunocytochimie. Department Immunologie. Institut Pasteur Paris Clin Exp Immunol*, V.69, P.79-88.
17. Limas, E.J., Limas, C.J. (1997). Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy- A pathogenetic role. *Circulation*, Vol.95, P.1979-1980.
18. Ruiz-Arguelles, A., Perez-romano, B., Llorente, L. (1998). Penetration of anti-DNA antibodies into immature live cells. *J Autoimmun.*, Vol.11, №5, P.547-556.
19. Ponomarenko, N., Durova, O., Vorobiev, I., Alexandrova, E., Telegin, G., Chamborant, O., Sidorik, L., Suchkov, S., Alekberova ,Z., Gnuchev, N., Gabibov, A. (2002). Catalytic antibodies in clinical and experimental pathology: human and mouse models. *J.Immunol.Methods*. V.269, P.197-211.
20. Gupta, S. (2005) Hsp60, Bax, apoptosis and the heart. S. Gupta, A. Knowlton. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, Vol. 9, № 1, 51–58.
21. Yokota, S., Minota, S., Nobuhiro, F. (2006). Anti-HSP auto-antibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytic cells via Toll-like receptors. *Intern. Immun*, Vol. 18, 573-580.
22. Dox, D., I. (1997). Hsp 70 expression and function during gametogenesis. *Cell Stress Chaperones*, Vol. 2, 73–77.
23. Cappello, F., de Macario, E., Di Felice, V., Zummo, G., Macario, A. (2009). Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin. *Plos Pathogens*, Vol. 5, N 8, 1-9.
24. Mandal, K., Jahangiri, M., Mukhin, M., Poloniecki, J., Camm, J., Xu Q. (2004). Association of anti-heat shock protein 65 antibodies with development of postoperative atrial fibrillation. *Circulation*, Vol. 110, 2588-2590.
25. Bellinger, D.C., Wypij, D., Kuban, K.C., et al. (1999). Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*, Vol. 100, 526–32.
26. Pleines, U.E., Morganti-Kossmann, M.C., Rancan, M. et al. (2001). S-100 β reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, Vol. 18, 491-498.
27. Armstrong, D, Schroeder, W.A, Fenninger, W.D. (1963). A comparison of the percentage of fetal hemoglobin in human umbilical cord blood as determined by chromatography and by alkali denaturation. *Blood*, Vol. 22, 554–565.
28. Finne, P.H., Halvorsen, S. (1972). Regulation of erythropoiesis in the fetus and newborn. *Arch. Dis. Childhood.*, V. 47, P 683–687.
29. Stevenson, D.K., [et al.] (1986). Increased Immunoreactive Erythropoietin in Cord Plasma and Neonatal Bilirubin Production in Normal Term Infants After Labor. *Obstet Gynecol*. V. 67, P. 69–73.
30. Tkachenko, Y.V., Yakovenko, L.F., Zhovnir, V.A., Chasovskyi, K.S., Fedevich, O.M., Kapustyan, L.M., Salamanina, A.O., Vorobyova, H.M., Sydorik, L. L., Yemets, I.M. (2011). Anti-Hsp60 antibodies in newborns with complex congenital heart defects when components of umbilical cord and donor blood are used. *Bulletin of KDU*. V. 14, P. 24-28.

14. RESILIENCE IS A FACTOR IN A PERSON'S PSYCHOLOGICAL STABILITY WHEN FACED WITH CHALLENGES AND CHANGES

Hanna Varina

Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University, Ukraine

Introduction

Modern society, which is constantly in a state of structural renewal, uncertainty, social and economic crises, pandemic and man-made threats, military conflicts, is characterized by the need to transform the human profile and the formation of personalities capable of successfully adapting to the changing present and negative social phenomena, resisting social threats, overcoming life difficulties, to motivate oneself for self-development and self-realization. Therefore, the majority of scientists declare the need to study the conditions for maintaining human stability, focus on the search for innovative approaches to the preservation and activation of a sustainable resource, call for the development of such personal qualities and properties that would ensure not only the ability to adapt to the social, economic and other environments, but also actively resistance, countering crisis phenomena, planning one's own activities in accordance with the set goals, achieving success, being mentally stable or resilient. The study of human resilience is currently one of the most important areas of study, not just in Western humanistic and positive psychology, but also in domestic psychology and related sciences.

The analysis of scientific research allowed us to note that the phenomenon of resilience is not sufficiently studied in Ukrainian psychological research, its actualization is due to the need of society to preserve mental health and develop resilience in war conditions. In modern studies, one can find theoretical approaches to the definition of this concept, characteristics of resilience as an educational and/or professional competence, structural components and possible directions for further study of the phenomenon. Today, the relevance of the study of the problem of psychological resilience of the individual in the conditions of war is determined by the request of society for reduction of emotional tension of the population of Ukraine and increase of psychological well-being of every individual.

1. The concept and structure of resilience as a goal of personal competence

More than 40 years ago, the concept of resilience was empirically discovered or even discovered. The early work of E. Werner and her colleague R. Smith (Werner, Smith, 2001) are responsible for the introduction of the term 'resilience' into psychological scientific terminology. Scientists, theoreticians, and practitioners from various related disciplines have been using and studying this term with interest ever since then. The constant growth of interest in resilience coincided, according to K. Bolton (Bolton, 2013), with a paradigm shift from the traditional medical model, where mostly all research and interventions were aimed at studying the nature and treatment of pathology, various disorders, to the postmodern model or the "new movement of science" (according to G. Richardson) (Richardson, 2002). This model made it possible to combine alternative approaches based on the study and actualization of human internal forces and their significance for psychotherapeutic interventions, education with qualitatively new ways and directions of assistance. An explosion in research on resilience was defined by the end of the 20th century due to the significance of studying this phenomenon for human mental health and normal development.

Cognitive behaviorism, constructivism, and ecological realism are the three main approaches used by foreign researchers to consider the phenomenon of resilience.

The first approach emphasizes the study of emotional regulation processes in children's behavioral reactions during stressful situations and ways to cope with life's troubles. Concrete

behavioral strategies for overcoming difficulties have been neglected for a considerable amount of time. By developing practical methods of coping behavior (including internal dialogue, developing a sense of humor, and physical activity), scientists V. Heintz, I. Lamontaine, and R. Stevenson eliminated this shortcoming. Maintaining vitality within the constructivist approach is largely dependent on a person's active life position. According to D. Hellerstein (Hellerstein, 2011), resilience is composed of both physical and psychological components. The ecological approach's representatives emphasized the importance of social factors in overcoming life's challenges.

Further research led to the emergence of a new, cross-cultural approach, which reflects the connection of viability and ways of responding in risk situations with race, age, gender, place of residence. This approach is very promising within the framework of joint international projects of scientists from different countries.

Table 1

The content of the phenomenon "resilience" in the views of scientists

Scientist	The content of the concept of "resilient"
Rutter M. (1985)	The phenomenon of the interaction of protective factors and risk factors, individual, family and sociocultural influences
Germezy N. (1984)	Ability to recover and maintain adaptive behavior that may follow initial withdrawal and helplessness in response to a stressful event
Werner E. (2004)	Balance between risk factors and protective factors
Miller E.D. (2003)	The ability to quickly restore physical and mental strength
Bonanno G.A. (2004)	- The dynamic process of establishing positive adaptation in those adverse events; the ability of an individual to maintain psychological balance during potentially dangerous situations. - Resourceful adaptation to changing circumstances and unforeseen environmental conditions
Richardson J. (2002)	The process of overcoming stress, changes and adverse factors
Henderson N. (2013)	Internal protective factors contributing to increased resistance
Wagnild G.M., Young H.M. (1993)	A personal characteristic of an individual that moderates or mitigates the negative effects of stress and promotes adaptation
Luthar S.S., Cicchetti D., Becker B. (2000)	A dynamic process involving positive adaptation in the context of experienced significant life adversity
Connor K.M., Davidson J.R. (2003)	Resilience embodies personal qualities that allow a person to grow in the face of failure
Neman R. (2005)	A person's ability to adapt in the face of tragedy, trauma, various adversities and constant life stressors
Fergus S., Zimmerman M.A. (2005)	The process of overcoming the negative consequences of exposure to traumatic events, successfully dealing with the traumatic consequences after these events, and avoiding the negative life and developmental trajectories associated with the risk
Bolton K. (2013)	A hypothetical set of protective factors that protect a person from maladaptation after stressful exposure
Masten A. (2014)	The ability (potential or demonstrated) of a dynamic system to successfully adapt to disturbances that threaten the system's functioning, viability, or development; positive adaptation or development in the context of negative influence
Ungar M. (2008)	the ability of individuals to find a way to life-giving resources, including opportunities to experience a sense of well-being; and the state of the individual's family, community, or cultural environment that gives him access to such resources and feelings in a way that is accessible to that culture
American Psychological Association (2014)	The process of human adaptation in conditions of exhaustion, injury, after tragedies, threats; under the condition of being in constant sources of stress (for example, problems in the family and in relationships, serious health problems, constant stress in the workplace and financial troubles)

In the presented table, we have presented the main definitions used in modern research, which cover various approaches and theoretical discourses regarding this phenomenon (a personality trait is a dynamic ("changing") process). All authors who consider the concept of "resilience", despite the difference in wording, direction of movement and interpretation, are united in one thing: psychological resilience plays the most important role in the psychological health of a person. Professor of the Catholic University of Milan Francesca Giordano interprets the term "resilience" as a person's ability to manage a difficult life situation due to the availability of health, psychological, social, cultural and physical resources. The scientist notes that, in general, resilience involves not just overcoming difficulties and returning to the former state, but also progress, moving forward through difficulties to a new stage of life. Understanding and improving adaptation is the goal of the resilience paradigm (Giordano, 2024).

It should be noted that some scientists identify the content of the phenomenon of "resilience" with the concept of "viability", others consider it in the context of adaptation/maladaptation, and still others analyze the possibilities of forming moral choices, moral values and personal attitudes. It's important to recognize that all of these definitions are connected by one essential concept: resilience is the capacity to locate and replenish resources for coping with stress. In foreign researchers' publications, resilience is considered according to three main approaches: cognitive behaviorism, constructivism, and ecological realism. It is shown that the term "resilience" in foreign literature includes a person's ability to overcome difficulties in adverse life circumstances, the ability to maintain psychological balance in potentially dangerous situations.

So, based on the provisions and theoretical considerations described above, the following conclusions can be drawn regarding resilience.

1) Resilience is a biopsychosocial phenomenon that encompasses personal, interpersonal, and social experiences and is a natural result of various developmental processes over time.

2) Resilience is generally associated with the ability of the psyche to recover from adverse conditions.

3) Depending on the focus and the subject of research, resilience can be considered both as a certain characteristic of the personality inherent in one or another person, and as a dynamic process.

4) Resilience plays an important role in the ability and formation of post-traumatic stress personality growth.

Resilience is taken into account in social, psychological, sociological, and educational systems in modern studies. In this interdisciplinary system, R. Benedikter has defined resilience as an interconnected triad of possibilities (Benedikter, 2013):

– "absorption" of shock and the desire to avoid one's own degradation in a qualitatively and quantitatively worse state;

– reorganization to preserve internal structures and functions;

- providing an opportunity for positive transformations and reaching a higher level

The following characteristics of the "resilience" phenomenon are distinguished:

1) from a theoretical point of view, these are positive personal qualities, positive sustainable motivation and successful adaptation in difficult life conditions;

2) from a practical point of view – (a) resistance to destruction, that is, effective protection of one's personality under strong environmental pressure; (b) building a full-fledged, socially adapted life in difficult conditions (Haminich, 2016).

So, having described the available approaches to the definition of resilience, let's move on to consider the issues related to its research, starting with the very first experiments that made it possible to identify and find this phenomenon.

Having considered the main approaches to the interpretation of the concept of resilience by scientists, we came to the conclusion that resilience is the ability of an individual to withstand difficult life circumstances and find resources for recovery after a traumatic or stressful event.

Resilience, as a phenomenon that allows the individual to return to the initial state under the influence of any stressful factor with the preservation of all resources that existed at the time of the occurrence of the stressful situation, cannot be the goal of the individual. But at the second level of

an individual's individual psychological health, where there are tools that create strategies for personality development, the tool of psychological resilience can be perfectly applied in strategies for correcting an unsuccessful or even traumatic development path. At the same time, resilience, being placed on the third level – psychophysiological – does not give us anything, because no research has yet been conducted and there is no data on those brain structures that could be used in the process of achieving resilience – returning to the previous state before the traumatic events in the system of personal determinants, resilience is only at the level of individual psychological tools that ensure the achievement of meanings at the personal level.

The achievement of personal goals is crucial for achieving psychological health and ensuring appropriate development. External environment changes can be harmful and lead a person away from their purpose and goals. Any event that is implemented creates a traumatic memory, changes the structure of autobiographical memory, the database for maintaining meaning, the search for strategies to achieve goals becomes a critical point that affects the personality. Trauma's centrality to autobiographical memories disorganizes the structure of autobiographical memory, which alters its meaning for the individual and creates new content. Resilience, which reverts a person to a previous state, allows them to experience a traumatic state without experiencing it deeply. Autobiographical memory is not traumatized and disorganized by loss and trauma in this way. The basic meanings are conserved and the individual remains on the correct path for personal development. A certain social environment can also contribute to the development of resilience as a quality. This means that resilience cannot be a constant in the conditions of a changing world, because any situation can always be solved in several ways, which, in turn, allows for the lack of a certain resource to successfully replace it with another, and this, in turn, significantly increases the possibilities for adaptation.

Ann Masten (Masten, 2014) and his colleagues identified three types of psychological resilience shown in Figure 1.

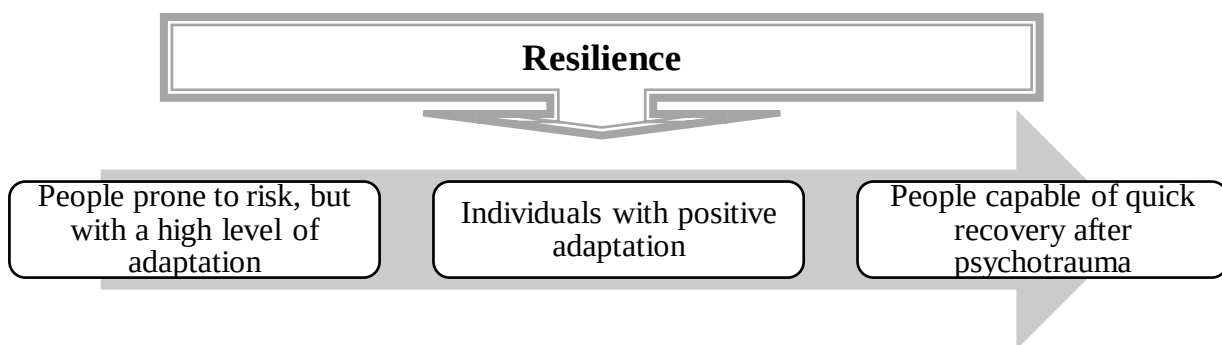


Fig. 1 Psychological resilience according to E. Masten

From the above, the following factors of psychological resilience can be identified:

- the individual is able to make plans and successfully achieve set tasks;
- the individual has a positive self-esteem and is confident in his abilities;
- the individual has good communication skills, knows how to solve this or that problem;
- the individual can manage his feelings and emotions.

A. Masten focuses on a multilevel analysis of new ideas about positive adaptation, taking into account both the cellular and neural levels that are included in psychobiological systems and influence this adaptation. As the scientist notes, intact neurocognitive functions, close relationships, effective learning and a society in which the individual is involved, opportunities to achieve success, healthy beliefs that are nurtured by positive experiences are important factors that contribute to the development of resilience. At the same time, the definition of resilience is also characterized by its own characteristics. Resilience is defined as the ability (potential or already manifested) of a dynamic system to successfully adapt to adverse factors that threaten the system's functioning, viability or development; successful adaptation or development in the context of

significant negative impact. Therefore, it is crucial to adapt for these studies. According to A. Masten, people cannot survive and achieve success without adaptation. Negative experiences can play a role in risk factors, while special talents or resources can play a role in resilience factors. Genetics is not a factor in the development of these factors, which tend to develop throughout life.

Table 2

List of resilient factors according to A. Masten (Masten, 2014)

Resilient personality factors	Adaptive personality systems
Effective holding in childhood and the quality of upbringing	Association; family
Close relationships with other adults	Association; social network
The presence of close friends and romantic partners	Association; family and partnership systems
Intellectual development for problem-solving skills	Educational and thinking systems of the central nervous system
Self-control, regulation of emotions, planning	Systems of self-regulation of the central nervous system
Motivation for success	Competence motivation and the associated reward (and positive reinforcement) system
Personal effectiveness	Competence motivation
Faith, hope, meaning of life	Spiritual and cultural beliefs
Effective learning	Educational systems
Effectiveness in relations with neighbors, colleagues	Communities

In general, the phenomenon of resilience in psychology is understood in three planes – as a trait or ability of the individual, as a process and as an adaptive and protective mechanism of the individual. Let's take a look at the primary definitions of resilience from the perspective of these three approaches.

Resilience as a personality trait/skill

Resilience is a complex, multidimensional and inherently dynamic complex of human characteristics. Psychological resilience can be defined as an individual's ability to resist and adapt to adverse and traumatic events (Walker, et al., 2017). D. Hellerstein (2011), conceptualizing this phenomenon, singles out its two main components – physical resilience as an indicator of stress resistance and tolerance and psychological resilience, which includes the development and maintenance of social contacts, the use of social support, finding meaning in difficult events or situations, raising the educational level and mastering various psychotechnologies that help the development and overcoming of negative consequences after stress. Successful people have three characteristics: steady acceptance of reality; deep, supported by strong values, belief that life has meaning; and an extraordinary ability to improvise (Coutu, 2002).

Vanishtendal singles out the characteristics of "resilient" behavior: 1) positive personal qualities, positive sustainable motivation and successful adaptation in difficult life conditions; 2) resistance to destruction, effective protection of one's personality under strong environmental pressure; 3) building a full-fledged, socially adapted life in difficult conditions. According to B. Leipold a resilient personality is characterized by such qualities as: emotional stability; sense of humor, spirituality; consciousness of life construction, problem solving skills, conflict resolution; adequate self-esteem; optimism; respectful attitude towards oneself and other people, etc. (Leipold, Greve, 2009).

K. Cherry, studying resilience, identified its signs, which included (Cherry, 2023):

- survivor mentality: when people are resilient, they see themselves as survivors. They know that even in difficult situations, they can continue to act until they reach their goal;

- effective emotional regulation: resilience is characterized by the ability to manage emotions. This does not mean that resilient people do not experience strong emotions such as anger, sadness, or fear. This means that they recognize that these feelings are temporary and can be controlled until they last;

- sense of control: resilient people, as a rule, have a strong internal locus of control and feel that their actions can play a role in determining the outcome of events;

- problem-solving skills: when problems arise, resilient people rationally look at the situation and try to find solutions that can change it;

- self-compassion: another sign of resilience is self-acceptance and compassion. Resilient people treat themselves with kindness;

- social support: having a strong network of supportive people is another sign of resilience. Resilient people recognize the importance of support and know when to ask for help.

Among the characteristics of a resilient individual is the ability to be happy and satisfied with a sense of direction and meaning in life; the ability to work productively with a sense of competence and manage the environment, emotional stability; self-acceptance ; self-knowledge; realistic and undistorted perception of oneself, others and the environment; interpersonal competence, the ability to have warm and caring relationships with others, to closeness and mutual respect; interpersonal understanding and warmth; confident optimism, autonomous and productive activity; skillful expressiveness (Klohn, 1996).

Some studies identify such resilience factors as:

- vitality – a personality characteristic that reduces the impact of a stressful factor on the body;

- self-exaltation; initially, mental health was perceived as accepting the limitations of one's capabilities and knowing negative characteristics. However, today's research has shown how positive arrogance can be perceived quite safely and is associated with high self-esteem. But it also has its downsides – narcissism and the ability to make a bad impression on others.

- repressive coping is a person's ability to avoid negativity in all its possible manifestations; the main difference from resilience and arrogance, which are cognitive processes, repressive coping works at the level of emotional dissociation.

- positive emotions and laughter; this factor has already acquired empirical confirmation of the relationship with psychological resilience; positivity in a period of adversity helps to recover faster after a traumatic event, reduces the level of distress and improves brain activity;

- perseverance and firmness of spirit – a character trait that allows a person to consistently achieve the tasks set before him and defend his own opinion.

The resilience of the individual performs a number of important functions both in the space of one's own individuality and in the community and interpersonal interaction:

- Struggle with stress (resilience helps to cope with stress and adversity).

- Protection of the mental health of the individual (resilience can help a person prevent problems related to mental health, or reduce the "severity" of mental disorders – depression, anxiety, PTSD, etc.).

- Promotion of self-development of the individual and increase of adaptation potential (by coping with difficulties, a person can develop new abilities and skills).

- Increasing general well-being.

- Promotion of positive changes in the social environment

Resilience as a process:

Resilience includes a set of flexible cognitive, behavioral and emotional responses to acute or chronic adversities, which can be both unusual and habitual for an individual (Neenan, 2017).

There are also external factors affecting psychological resilience. They include a family relationship with more than one person, an adequate partner, support from friends and colleagues.

Resilience is the process of overcoming the negative consequences of exposure to traumatic events, successfully coping with traumatic consequences after these events, and avoiding negative life and developmental trajectories associated with risk (Fergus & Zimmerman, 2005). According to

this approach, as noted by G. Lazos (2018), the dynamic process of resilience includes: 1) contact with adverse events or risk factors; 2) activation of protective factors and their interaction with vulnerability factors; 3) as a result, there is a creation of resilience or an exit to a pathological reaction of the psyche.

Resilience as *a positive adaptation/defense mechanism*: Resilience is a positive adaptation in the context of significant challenges that variously appeal to the human ability to process them or to the outcomes of successful life development during or as a result of potentially fateful events (Cutuli, Herbers, Masten & Reed, 2012). Resilience is the process of human adaptation in conditions of exhaustion, trauma, after tragedies, threats; under the condition of being in constant sources of stress (for example, family and relationship problems, serious health problems, constant stress at the workplace and financial difficulties). Resilience is the ability of a dynamic system to successfully adapt to disturbances that threaten the functioning, viability or development of this system (Masten & Reed, 2002).

According to the research of T.A. Bergis, the ability to cope with life problems that arise periodically depends on personal potential, the degree of maturity of the individual, as well as on the value orientations of a person and his life goals. Scientists focus mostly on the difference between resilience and psychological resilience and note that resilience is a personal trait that is formed throughout life, and resilience is a process of reaction to a problem and is formed upon its immediate occurrence.

S. Maddi (the founder of the first institute of sustainability) does not share these two concepts, believing that resilience is a system of beliefs about oneself, about the world, about relations with the world. This concept consists of three components: purposefulness, control, readiness for risk

Theoretical analysis of the definition of 'resilience' reveals that both domestic and foreign scientists view it as both viability and sustainability simultaneously. Sustainability is a system of beliefs about oneself, about the world, and relations with the world, according to S. Maddi., D.A. Leontyev came up with the term 'hardiness' Leontiev translates it as vitality and defines it as a limit that characterizes the extent to which a person can overcome given circumstances and, ultimately, the extent to which a person can overcome himself (Maddi, 2009).

2. Vitality of the individual as a predictor of overcoming stressful factors

The ability of an individual to successfully overcome adverse environmental conditions, demonstrating high resistance to stressogenic factors, is called resilience, and its presence is more vital and necessary than ever before. This phenomenon and its role in maintaining psychological health have been studied more extensively by modern psychological science due to this reason. According to S. Kobasa (Kobasa, 1979), resilience is a set of interconnected personal qualities or traits that differentiate 'healthy' leaders from 'unhealthy' ones when under stress. Sustainability is defined by S. Maddi as a set of three components that are interdependent: involvement, control, and risk acceptance (Maddi, 1998). Engagement is the first component, which involves actively interacting with people and being in touch with what is happening around him. The quality that is the opposite is the feeling of alienation, which is the feeling of being outside of life. The belief that struggle allows for influence over the outcome of what is happening is known as control. A feeling of helplessness is the opposite of this quality. A person's readiness for risk is their belief that all events that occur contribute to their development thanks to the knowledge acquired through acquired experience. The expected benefit and associated risk are always a reasonable trade-off when applying this approach.

P. Mund (Mund, 2016) suggests supplementing the components of vitality with the connection component identified in 2005 by S. Maddi (cooperation – close connection and understanding between the client and the psychologist/psychotherapist) and the culture component identified by the author himself, which is especially relevant for her country – India. According to P.T. Bartone (Bartone, 2013), resilience is a generalized way of functioning of an individual, which includes involvement (the belief that life is interesting and worthwhile), control (the belief that one can control or influence outcomes) and risk-taking (an exploratory approach to life). A person who

has a sustainable style is likely to have a strong focus on the future and learn from the past. P.T. Bartone, D.R. Kelly, M.D. Matthews (Bartone et al., 2013) note that resilience consists of cognitive, emotional, and behavioral characteristics and characterizes a person's ability to maintain a healthy state in turbulent times. The authors considered "hardiness" as a special integrative quality, a system of attitudes and beliefs about peace and oneself, which allows an individual to withstand a stressful situation, while maintaining internal balance and harmony. The authors claimed that hardiness made it easier for a person to recognize their real capabilities and accept their own vulnerabilities. This quality provided a foundation for processing stressful influences and turning negative impressions into new opportunities.

From an interdisciplinary approach to the phenomenon of human vitality, D.A. Leontiev defines sustainability as a limit characterized by the extent to which the personality overcomes itself. The closest to the concept of sustainability is D.A. Leontiev refers to the term "creative life", that is, a person's expansion of the world, his life relationships. In his opinion, the main components of vitality are the conviction of the individual in the readiness to cope with the situation, and openness to everything new. Vitality affects both the evaluation of the current situation, which is perceived as less traumatic, and the subsequent actions of a person, stimulating him to take care of his own health and psychological well-being.

Decision-making is believed by scientists working in this area to be the cause of all events in our lives. Every decision is a decision that requires choice. The choice is between choosing the future with uncertainty or the past with certainty. Ontological anxiety is often present when choosing the future. And the more changes are expected, the more anxious you become. In order to steer clear of it, people typically choose the past. Choosing the past too often leads to stagnation, which in turn increases the sense of meaninglessness of life. Despite natural anxiety, choosing the future can bring new experiences and opportunities to a person's life, promoting their personal development. The mechanism of action of sustainability here consists in the influence of attitudes on the assessment of the current life situation and the readiness of a person to actively act for the benefit of the future.

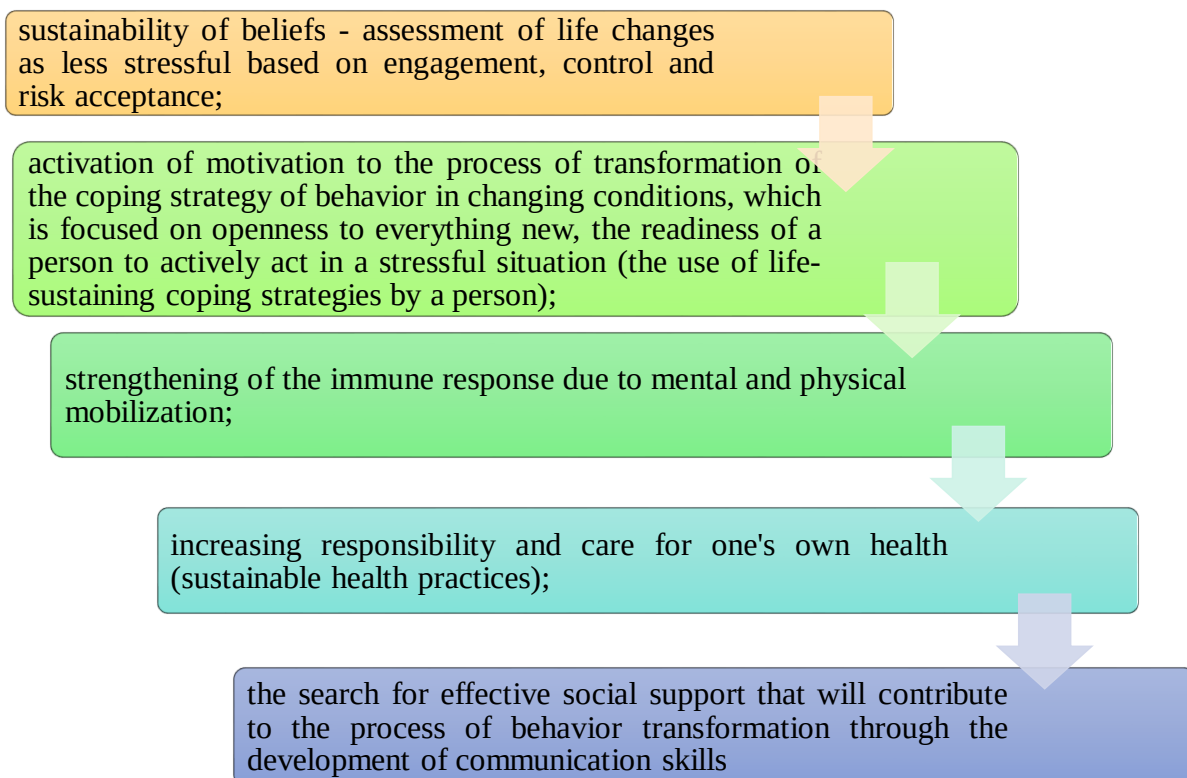


Fig. 2 The main mechanisms of vitality (according to S. Maddi)

At the same time, according to S. Maddi and D. Fiske, it was initially determined that there are people with a high and low level of activity, due to the tendency of the core of the personality, which seeks to preserve their characteristic level of activation. However, largely due to awareness of the importance of one's own activity, as opposed to passivity, a person is able to understand that it is with its help that he will be able to influence his own life, and it is he who turns out to be the key variable that prevents the emergence of internal tension in stressful situations. Thus, we can claim that this theory informs us about habitual and potential levels of activation, and one of the main reasons for vitality, according to S. Maddi, is the trait of activity, as opposed to passivity. According to S. Maddi, the characteristic curve of personality activation is formed in the early stages of life and remains constant afterward. The formation and development of vital components during childhood and adolescence is sensitive, and child-parent relations are crucial. It is possible to develop sustainability in the future, but the rates won't be as high as they were in the early periods. The relationship between an individual's vitality and different emotional states or personal characteristics is studied and established by many authors from both foreign and domestic backgrounds.



Fig. 3 Peculiarities of the relationship between vitality and personal characteristics

Domestic psychologist, Y.G. Zapeka (Zapeka, 2019) conducted a study of the sustainability of Ukrainian university students in the conditions of the socio-economic crisis. Resilience is seen as a personal trait and a person's adaptive potential in overcoming difficult life situations, according to the author. It has been proven that individuals with a high level of vitality have a higher degree of development of meaningful life orientations and a higher indicator of self-efficacy, and vice versa, students with a low level of vitality have a lower level of expressiveness of meaningful life orientations. Students with a high level of resilience have a higher level of life productivity, are more emotionally and with greater interest in it, are more purposeful, are able to control their lives and make decisions freely.

In domestic studies, three main interpretations of sustainability can be distinguished:

1. As a resource of the individual's potential, which may be required in certain situations.
2. As an integral psychological property of the individual, which develops on the basis of active interaction with life situations.
3. As the ability to social-psychological adaptation, taking into account the dynamics of meaningful self-regulation.

Foreign studies have shown that resilience is a predictor of indicators of well-being, coping and success in various fields, relationships between resilience and health have been revealed.

Domestic researchers conducted a detailed analysis of modern foreign studies, which showed that resilience contributes to psychological well-being and is directly interconnected with many positive personal characteristics (purposefulness, perseverance, self-efficacy, self-confidence, etc.), protects against the adverse effects of stress on mental and physical health and performance.

There are several directions of theoretical consideration of sustainability in foreign research.

1. Learning tools that contribute to personal growth and when overcoming difficulties, for example, the level of self-control, self-esteem, sense of humor
2. Study of risk factors for the vitality of people of different groups, in particular risk groups.
3. Study of personal traits that ensure effective overcoming and achievement of successes, set goals, desired results.

Foreign researchers A. Azarian, A. Farokhzadian, E. Habibi (Azarian, Farokhzadian, Habibi, 2016) conducted a study of women aged 20-35 living in in the city of Rezvanshahr (Rezvanshahr) in Iran. As a result of the study, an inverse relationship between the level of psychological resilience of women and manifestations of depression, anxiety and anger and a direct relationship between the level of psychological resilience and the index of positive affect was revealed. Research conducted in Canada by C.M. Kowalski, J.A. Schermer (Kowalski, Schermer, 2018) reveals the practical value of psychological resilience, as well as the difference between concepts such as rumination and worry. Students filled out a questionnaire assessing their psychological resilience, worry, rumination, mental involvement, neuroticism, anxiety, somatization, stress coping, and health. An inverse relationship of vitality with neuroticism, rumination, anxiety, and a direct relationship with mental engagement, the ability to cope with stress, and health were established. With statistically adjusted neuroticism, the relationship of vitality with rumination, health, and the ability to cope with stress became insignificant, while the relationship of vitality with worry, mental involvement, and anxiety weakened, but remained quite strong. The results show that resilience should rather be considered as an individual characteristic of a person, which contributes to his psychological well-being. Many studies reveal the relationship between vitality and health – both physical and mental.

Table 3

Modern studies of the phenomenon of personality vitality in psychological science

Scientists	Description of research results
G. Mazzetti, M. Vignoli, G. Petruzzello, L. Palareti (2019)	prove that transformational leadership as a work resource develops resilience as a personal resource, which in turn increases employee engagement and ultimately improves their health, and urges HR departments to provide employee training that promotes leadership qualities and, as a result, improving their viability indicators

J. L. Judkins, A. Moore, T.L. Collette (2020)	American researchers devoted a chapter of the book "Routledge Scientific Encyclopedia of Psychology Applied in Everyday Life" to the influence of leadership on the level of vitality. According to the authors, leaders with good resilience indicators positively influence the behavior patterns of other group members, forming resilience in them and initiating positive social changes in the group, and subsequently in society as a whole
S. Maddi (2016)	shows that vitality is negatively related to gambling behavior. Gambling behavior is seen as an example of an avoidance (rather than a coping) strategy for the ongoing stressors of life.
Rothschild- Varibrus V., Fritzsche L., Korzhenyevs K. S. (2020)	the authors agree that vitality is a buffer in a distress situation and part of the normalizing function of the human adaptive system. It is emphasized that the significance of the contribution of some vitality parameters to protection against suicidal behavior depends on many individual and sociocultural factors. Nevertheless, experts agree that suicidal risk is associated with the weakening of the individual's vitality reserves and can be reduced as a result of targeted psychological intervention
Hamre K.V., Einarsen S.V., Hoprekstad O.L. (2020)	Norwegian researchers examined the relationship between long-term workplace - bullying and subsequent changes in psychological resilience, and whether resilience is a factor influencing the degree to which a person is prone to bullying. The study showed that less resilient individuals were bullied mainly after adjusting for age, gender, and the fact that they were prone to bullying at the time of the study. Based on the long-term accumulated tendency to bullying, it was more often possible to predict changes in the vitality of the subjects than to determine how much a person will be prone to bullying, based on indicators of his vitality
P.T. Bartone, J.J. Valdes, A. Sandvik (2016)	found that many people feel that their health and psychological well-being deteriorate when they are under stress. It is noted that the neuropsychological processes characteristic of resilient people are not sufficiently well studied. This study is devoted to the study of the relationship between psychological vitality and some indicators of the health of the cardiovascular system based on the observation of 338 middle-aged people who participate in an educational program dedicated to national security. Hierarchical regression analysis shows that without additional influence due to age or gender characteristics, a high level of vitality determines a high blood content of high-density lipoproteins and a lower body mass index. Low vitality causes an increase in total blood cholesterol relative to high-density lipoprotein, which is a risk factor for cardiovascular disease. These results allow us to state that psychological vitality contributes to the body's resistance to diseases through its influence on cholesterol production and metabolism.
E.A. Makiabadi (2016)	Iranian researcher found a significant positive relationship between productive family interaction and psychological resilience in groups of parents with disabled children and healthy children.
A. Narad (2018)	The Indian author established that the home environment has a strong positive influence on the formation of vitality of schoolchildren. At the same time, students of private schools, compared to students of public schools, receive more support at home, as a result of which their vitality indicators are significantly higher. Indicators of resilience in boys and girls are also significantly different: in particular, young men accept risk situations more easily.
J.R. Maramis, J. Cong (2019)	found an inverse relationship between the level of professional burnout of nurses at a hospital in Manado (Indonesia) and their psychological resilience. The authors of the publication recommend that when conducting further research, additional factors that affect viability and the use of a wider range of research methods should be taken into account.
A.G. Thomassen, S.W. Hystad, B.H. Johnsen, G.E. Johnsen, J.C. Laberg, J. Eid (2015)	Norwegian researchers point out that, although many studies show a link between vitality and cohesion with mental health in a military context, most of them do not take into account the initial symptoms of mental health, which is a mistake. This study examines the joint effect of resilience and cohesion in a prospective model, taking into account the baseline development of mental health symptoms among Norwegian military personnel conducting a peacekeeping operation in Kosovo. The results of the

	study showed that both vitality and cohesion contributed to the improvement of stress. For subjects with a high level of vitality and cohesion, the level of cohesion did not affect the increase in mental health complaints. On the other hand, subjects with low resilience scores were less likely to complain of mental health problems when cohesion scores were high
I.C. Giurcă, A. Cătană, R. Sassu, M.D. Bucută (2017)	scientists note that there are many studies on the impact of being in a war zone (the main stress factor) on the health of military personnel. Some research is devoted to protective factors that can prevent a number of problems that occur in veterans after being in a war zone. The authors studied the relationship between personal characteristics of military personnel (sustainability and coherence), coping strategies and mental health indicators (level of stress perception and anxiety) in the situation of anticipation of a stressful situation. It was supposed to determine whether these indicators will have any effect on increasing the level of psychological stability of servicemen who are sent to Afghanistan. The subjects' characteristics were assessed before their participation in international military operations. Two hypotheses were proposed: 1) a high level of coherence and vitality will help to cope more effectively with the main stress factors in the situation of stress anticipation; 2) active coping with a focus on the stress factor will be associated with a lower level of emotional distress.
Ä.G. Thomassen, S.W. Hystad, B.H. Johnsen, G.E. Johnsen, P.T. Bartone (2018)	the authors use prospective modeling to examine whether resilience has an indirect effect on PTSD symptoms through the avoidance coping strategy. The study involved 163 Norwegian soldiers participating in international operations between 2009 and 2010. A regression analysis method was used, with the main symptoms of post-traumatic stress, the intensity of the combat experience and the deprivation of the opportunity to meet their immediate needs. variables The results showed that the effect of vitality on the development of PTSD symptoms was manifested through a reduction in the use of avoidance coping strategies. It was concluded that the tendency to use this strategy is a factor of vulnerability to the development of post-traumatic stress symptoms, while resilience, on the contrary, is a factor of the opposite.
Wang X., Wong J.Y-H., Zhai L. (2019)	Chinese researchers hypothesized the existence of a mediating role of achievement motivation/failure avoidance between resilience indicators and depressive symptoms. Military servicemen and cadets participated in the study. The authors concluded that subjects with low vitality and behavioral activation and high levels of behavioral inhibition had more severe depressive symptoms.
M. Nordmo, O.K. Olsen, J. Hetland, R. Espevik, A.B. Bakker, S. Pallesen (2020)	consider survivability as an advantage in stressful conditions, correlate it with improving military performance. Recent evidence suggests that vitality may be associated with resistance to sleep disturbances. The purpose of this study is to study the restraining role of vitality in the relationship between sleep quality and work capacity in a sample of naval cadets in the conditions of a stressful educational and training process. The cadets first completed a general questionnaire and then a daily diary assessing sleep quality during a 30-day training mission across the Atlantic Ocean. Daily working capacity was assessed using the ratings of colleagues. The results of the multilevel analysis showed a positive effect of sustainability on labor productivity and sleep quality. Cadets with a high level of vitality suffered less from poor sleep quality, including after accounting for neuroticism. The obtained results indicate that resilience moderates the impact of poor sleep quality on work productivity.
D. Bank and L. Cannon	in their studies considered the influence of "hardiness" on the relationship between stressors and psychosomatic pathology. They found out that individuals who have well-defined "hardy" qualities experience stress much less often and do not perceive minor troubles as stressful
S. Hang	found that people with a high expression of vitality have a high probability of staying healthy and perceiving the changes occurring in their lives as positive. Research has found that resilience positively affects coping resources, increasing overall self-efficacy. Individuals with high "hardiness" scores have a higher cognitive assessment and developed coping strategies.

In our understanding, resilience is the degree of formation of an individual's ability to withstand a situation of acute or chronic stress, to maintain internal balance, without reducing the success of activities. In this sense, resilience and resilience are common in such a plane as increasing the level of physical and mental health of a person, which contributes to the development of self-realization, self-affirmation and transcendence of the individual.

Thus, summing up all of the above, we can state that resilience is an integrative personal quality that allows you to successfully endure stressful situations, while maintaining optimal performance and maintaining internal balance. This happens thanks to the orientation to the future and the activity hidden in it, which brings new experience and opportunities to a person's life, which stimulates him to further personal development. The main ingredients of resilience are the individual's conviction in being prepared to handle the situation and their willingness to try new things. Sustainability includes three components, namely: involvement, which is responsible for a person receiving joy from the activity being performed; control, which allows a person to maintain an active life position and independently choose his life path; risk-taking, which encourages justified risk and helps to use the acquired experience. The correlation between resilience and general self-efficacy, psychological well-being, successful adaptation, and life creativity is strong, and coping strategies aimed at active problem solving are also positively correlated.

3. Research on the resilience and sustainability of internally displaced persons as a result of military operations on the territory of Ukraine

An internally displaced person (IDP) is a citizen of Ukraine, a foreigner or a stateless person who is in the territory of Ukraine on legal grounds and has the right to permanent residence in Ukraine, who was forced to leave or leave his place of residence as a result of or in order to avoid negative consequences armed conflict, temporary occupation, widespread manifestations of violence, violations of human rights and emergency situations of a natural or man-made nature. The initial intra-personal conflict between the lack of positive motivation to move and the physical impossibility of staying at home, being in an extreme life situation, difficulties in adapting to a new place, determined the formation of a specific experience of an IDP that goes beyond the usual and everyday. When making the decision to leave their places of residence, people found themselves in a situation where the life space of the individual was destroyed: the established life orientations were destroyed, there were no clear and clear ideas about the further development of events. The duality of the situation consisted in the necessity of a choice, which, in any of its variants, was accompanied by disturbing uncertainty, a sense of guilt in case of lost opportunities, and the impossibility of predicting the outcome of the development of events with any choice. Thus, the condition of forcibly displaced persons is accompanied for some time by intense emotional experiences, a state of shock (related to coming under fire, seeing dead people, loss of loved ones and housing, etc.), strong stress related to a long stay in conditions that pose a threat the life of a person or his loved ones. According to Bagheri Masoud, forced migration can cause a person to be dissatisfied with life changes, which can lead to depression, psychiatric disorders, paranoid/schizoid disorders, and other disorders.

It is evident from the analysis of psychological problems and mental disorders of IDPs that they are complex and touch all the major spheres of personality: emotional, cognitive, behavioral, motivational, and communicative. Global personality problems can be caused by violations in different areas of IDP mental health that overlap. The identity crisis is the most significant one. It is important to emphasize the presence of psychosomatic symptoms and disorders. Under the influence of hostilities starting in 2022, hundreds of thousands of Ukrainians are forced to seek refuge in other regions of our country, adapting to new social and cultural conditions. Adaptation to new social and cultural conditions is a complex process, in case of successful completion of which a person achieves compatibility with the new cultural environment, accepting its traditions while preserving his own and acting in accordance with them. In the process of adaptation, forced migrants undergo significant personal changes, which are expressed in a decrease in self-esteem and

the level of harassment, deformation of value orientations and social attitudes. Based on the results of the research, it was determined that the majority of IDPs (85%) are maladapted, which is manifested in a hypothesized type of response, chaotic nature of activity, a tendency to take a defensive position, externality and escapism. Emotional tension and a tendency to causeless concern over minor problems, irritability, and anxiety are revealed in IDPs as their emotional background reduces. The situation in which forced migrants find themselves, which radically changes the entire structure of their motives and needs, which are the most important regulators of human behavior, makes it difficult to meet the needs of various levels – from basic to higher – in self-respect and self-realization. Changes in the motivational sphere begin in forced migrants even before departure, when obstacles arising on the road to meeting needs at various levels lead to increased reactions of fear, anger, aggression, and gradually become permanent determinants of behavior. The social situation of forced migration can be described as a crisis or even an extreme one, which can pose a threat to one's health and life. During the survey of forcibly displaced persons from the territory of military operations, they expressed the following opinions: "there is no confidence in the future"; "there are no job prospects", "you need to have strong nerves to at least survive". In turn, the analysis of the results of the survey of IDPs, which was conducted on the basis of the Open space of assistance to displaced persons "Same here" in the city of Zaporizhzhia, revealed the presence of "survivor syndrome" in 65% of IDPs. Survivor syndrome is an incredibly strong feeling of guilt, shame and regret when a person manages to keep his life or if his life is easier and simpler than that of friends and loved ones. Feelings of guilt and shame can befall both the one who decided to leave the country and the one who stayed to live in a peaceful region where it is quiet. In other words, the survivor's syndrome feels like: 'I am responsible', 'I couldn't help – it's regretful', 'I am inadequate and my assistance is always insufficient'. Fear, insecurity, despondency, increased anxiety, reduced activity, difficulties in adapting to a new environment, feelings of guilt, a feeling of "destruction of internal harmony and the world", unwillingness to start all over again, aggressiveness – these are the dominant states and experiences experienced by IDPs at various stages of adaptation to the new sociocultural environment. Therefore, a systematic and comprehensive approach to organizing psychological support for IDPs and assisting them in integrating into the new realities of life is important in the socio-cultural aspect.

Interdisciplinary empirical research was carried out on the basis of the Laboratory of Health Psychology and the Laboratory of Psychophysiological Research of Melitopol State Pedagogical University named after Bohdan Khmelnytskyi. The study was conducted within the framework of the implementation of the research topic of the Department of Psychology: "Preservation of mental health and actualization of individual resilience in conditions of uncertainty." As a result of military aggression and in order to create a safe educational environment for participants in the educational process from areas where active hostilities are ongoing and regions under temporary occupation, in particular certain communities of the Zaporizhzhia region, from May 2022 the Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University was relocated and legally re-registered in the city of Zaporizhzhia. Under these conditions, about 85% of teachers and 67% of students became forcibly displaced persons. Accordingly, the need to carry out research aimed at the development of sustainability and constructive coping strategies of the behavior of forcibly displaced persons has become particularly relevant in the realities of our university.

The methods used in the research process are: the method of analyzing theoretical sources, studying best practices and the results of empirical research by foreign and domestic scientists on the problem of developing adaptive coping strategies of individual behavior in uncertain stressful conditions; design and modeling of the technological and empirical construct of the implementation of AR technologies in the program for the development of constructive coping strategies for the behavior of forcibly displaced persons; psychodiagnostic methods; methods of mathematical statistics. 40 students who have the status of forcibly displaced persons took part in the study. The sample is randomized, created by the stratification method. In advance, written consent was obtained from the respondents to participate in the study. The confirmatory stage of the study was implemented during 2022-2023.

The confirmatory study involved conducting a psychodiagnostic examination in an online format using Google Forms. As part of the ascertaining stage, the following techniques were carried out:

- "CISS Coping Behavior in Stressful Situations", focused on defining the dominant coping behavior strategy (coping focused on problem solving; coping focused on emotions; coping focused on avoidance; subscale of isolation/distraction; subscale of social distraction);

- "Test to determine the level of stress" according to V.Yu. Shcherbatykh, aimed at determining the presence of signs of stress – intellectual, behavioral, emotional and physiological;

- S. Maddy's vitality test (adaptation by D. Leontiev, O. Rasskazova, 2006), developed as part of the study of factors that contribute to successfully overcoming stressors and reducing internal tension. Resilience is defined by the author as a certain existential courage, which allows the individual to depend less on situational experiences, to overcome constant basic anxiety, which is actualized in a situation of uncertainty and the need to make a choice.

- Resilience questionnaire Connor-Davidson (Resilience Scale K. Connor, J. Davidson), translated and adapted to Ukrainian researchers: H. Kolisnyk, Yu. Batrakova (2022). The authors of the technique note that maladaptation in conditions of stress and crisis situations is associated with a violation of "biopsychosocial homeostasis". This is manifested in the impossibility of achieving post-traumatic growth and a decrease in the level of resilience, a return to the previous level of development where homeostasis was established, as well as in an increase in the amount of time required for recovery, which requires considerable effort and is often accompanied by a loss of psychological and physical health, and also using ineffective coping strategies. All this emphasizes the importance of the connection between resilience, psychological well-being, post-traumatic growth and coping strategies, which, in turn, affect the adaptability of the individual. Within the framework of the ascertaining study, the features of the manifestation of the coping strategy for overcoming stressors were analyzed. The results are presented in Figure 4.

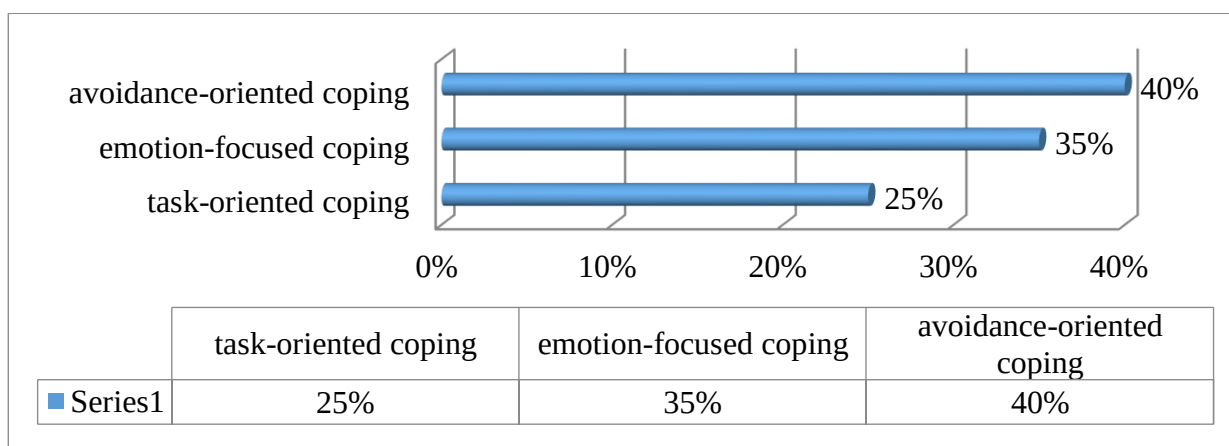


Fig. 4. Determination of the dominant coping behavior in stressful situations in forcibly displaced persons

The dominant coping strategy for behavior among young people was revealed in the empirical study. The data processing results show that 40% of the subjects prefer avoidance-oriented coping. That is, the desire to avoid the influence of a stressful factor, by replacing an unpleasant activity or situation with a distraction for communication, immersion in one's own world, and non-productive activities. The adaptation capabilities of respondents decrease significantly when they are under the influence of a stress-related factor, as indicated by this. In addition, 62.5% (10 people) choose distraction as an avoidance, and 37.5% (6 people) choose social distraction from stressful events and situations. In stressful situations, these students are able to avoid solving their problems by avoiding contact with others, showing aggressiveness towards them, aiming at social isolation and the use of protective mechanisms.

As part of the diagnosis, it was found that 25% of the total number of interviewees in stressful situations choose coping focused on solving the task. These students in situations of stress are directed to rational analysis of the problem, creation and execution of a plan to solve a complex stressful situation. At the same time, this is manifested in such forms of their behavior as independent analysis of the problem, seeking help from others, searching for additional information, critical analysis of stressful factors.

Emotional coping and stress behavioral strategies are dominant in 25% of students. These students are not known for taking specific actions to solve stressful situations. This style of behavior is manifested in the form of attempts not to think about problems at all, involving others in their experiences, the desire to forget in a dream, or to compensate for negative emotions with food. Cognitive, emotional, and behavioral efforts are used by a group of students who choose emotion-focused coping to reduce emotional stress. The impact of hostilities, pandemic conditions, social and economic instability on all spheres of life of temporarily displaced persons is definitely perceived as stressful. Changes in the social, economic and educational spheres become the driving force for the emergence of stress and the results of its destructive influence.

According to the survey data, it was found that in the existing realities of constant physical and psychological danger, only 7.5% of respondents experience moderate stress, and 57.5% of students experience a strong level of stress, of which 20% of respondents experience pronounced emotional and physical stress, 15% of respondents complete exhaustion of adaptation energy is observed. Quantitative results are presented in Figure 5.

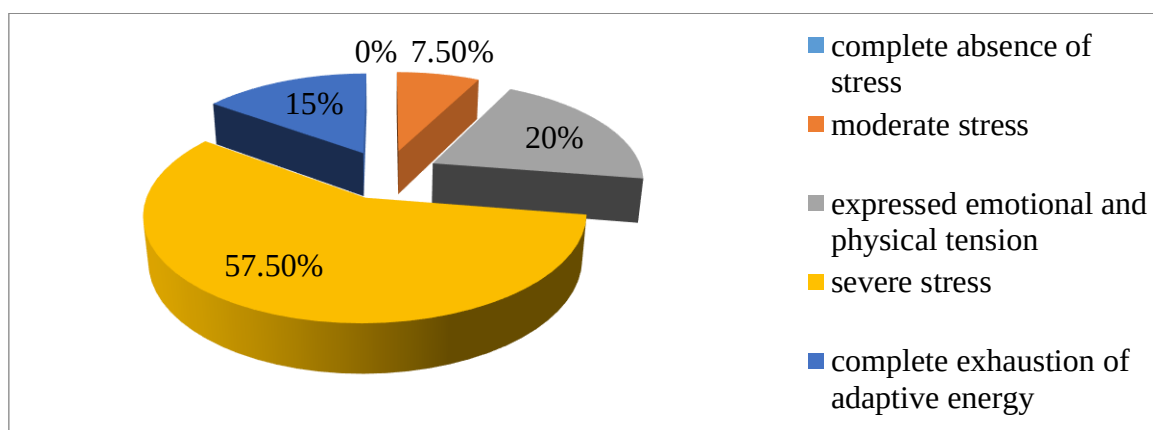


Fig. 5. Determining the level of stress in forcibly displaced persons

According to the results of the sustainability research, the majority of respondents reported a low level of general sustainability index development (72.5% – 29 people). Accordingly, the majority of IDPs with low vitality in the conditions of adaptation differ: they have low sociability, often high anxiety, they live for today or yesterday, often feel dissatisfied with their lives, do not believe in their ability to control the events of their own lives. They are often characterized by fatalism, the conviction that human life is not subject to conscious control, that freedom of choice is illusory, and it is pointless to think about the future. They don't like to think about their future. They set goals in a situational manner and usually don't independently. They are more dependent on the situation and the opinions of the people around them, often tend to "self-dig" and self-flagellation, do not know how to value themselves and accept themselves as they are. The predominance of low indicators on the scales "acceptance of risk" (60% – 24 people) and "control" (55% – 22 people) indicates that the majority of respondents do not get pleasure from a certain activity, and any external influence in the process of activity perceived as stressogenic, causing tension and anxiety. Self-realization and building a life strategy are difficult and helpless for IDPs. The predominance of low indicators on the "involvement" scale (47.5% – 19 people) indicate difficulties in building a constructive communicative space in a new environment, a low desire for interaction, immersion in the inner world and one's own experiences, a feeling of being "outside of life" (Figure 6).

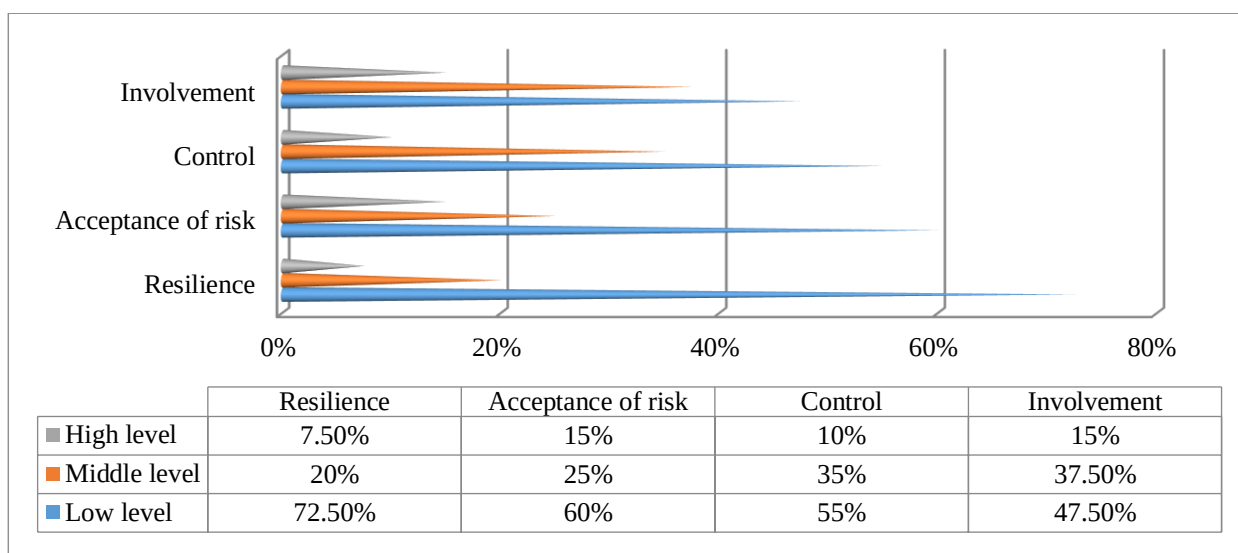


Fig. 6. Indicators of the vitality of the IDP personality (n=40)

Thus, according to the results of the ascertaining research, the above-mentioned quantitative and qualitative results make it possible to talk about the mostly negative emotional state of forcibly displaced persons and the dominance of a low level of vitality and non-constructive strategies of behavior. High level of stress and depletion of adaptive resources, increased level of anxiety, negative impact of emotional reactions of the individual on activities and interpersonal relations are the consequence of forced changes in the everyday life of forcibly displaced persons.

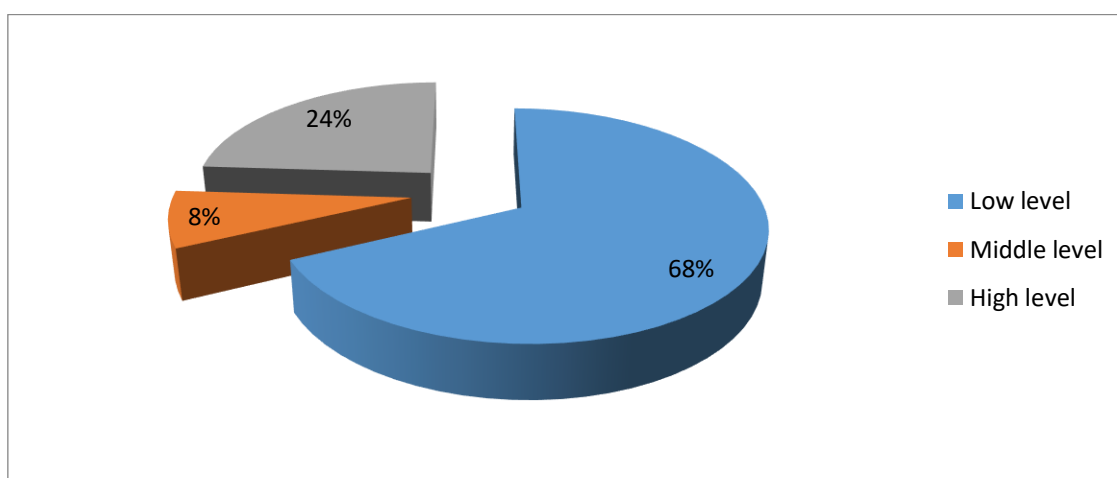


Fig. 7. Results of determining the level of resilience using the «Scale of resilience Connor-Davidson»

The obtained data shows that only 24% of respondents possess an average level of resilience, which implies that they are moderately resistant to new stressors. When they feel something new, they don't always make the right decisions because they feel partially confident. The ability to endure, recover, and grow mentally after difficult life troubles or disasters is not always present. Resilience development was found to be high in 8% of the subjects. The ability to recover, strengthen, and adapt well to stressful situations and troubles is only high in 8% of respondents. The respondents have a low level of resilience development, with 68%. The majority of respondents demonstrate a low ability to adapt to complex conditions of uncertainty and do not possess the necessary resources to resist negative stressogenic factors, which blocks opportunities for effective

adaptation, formation of constructive coping strategies of behavior and realization of internal potentials and resources of traumatic growth.

Conclusions

The corresponding results indicate the need to develop and integrate into the system of psychological support of IDPs a program of development of vitality and constructive coping strategies of behavior in the conditions of adaptation to a new socio-cultural environment. Having analyzed various scientific approaches to the study of personality resilience, we found that this topic remains relevant and attracts more and more attention of modern researchers against the background of the war in Ukraine. Resilience is a dynamic personality trait that encompasses a complex of cognitive, emotional, adaptive, and personal traits that guarantee a person's ability to withstand stress and resist the negative impact of stressors in order to maintain mental health. Prospects for further research should be aimed not only at studying the nature and essence of stress and its causes, but also methods of overcoming stress and effective coping strategies that ensure human resilience in emotionally stressful situations. Knowing our readiness to master these methods is crucial because it has a significant impact on a person's psychological well-being.

References:

1. Лазос, Г. П. (2018) Резильєнтність: концептуалізація понять, огляд сучасних досліджень. *Актуальні проблеми психології. Том 3.: Консультативна психологія і психотерапія*. Інститут психології імені Г. С. Костюка НАПН України. Вінниця, ФОП Рогальська І. О. Вип. 14. С. 26 – 64.
2. Лазос, Г. П. (2018). Резильєнтність: концептуалізація понять, огляд сучасних досліджень. *Актуальні проблеми психології: Консультативна психологія і психотерапія*, 14. 26– 64.
3. Саутвік, С., Чарні, Д. (2022) Резильєнтність: мистецтво долати найбільші виклики життя. Львів. 2022.
4. Хамініч, О.(2016). Резильєнтність: життєстійкість, життєздатність або резильєнтність? *Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія «Психологічні науки»*. Т. 2, № 6. С. 160-165.
5. Чиханцова, О. А. (2023) Розвиток резильєнтності особистості в ситуаціях невизначеності. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Серія: Психологія*. 2023. Том 34 (73), №1. С. 35-40.
6. American Psychological Association. The Road to Resilience (2014) URL: <http://www.apa.org/helpcenter/road-resilience.aspx>
7. Azarian, A., Farokhzadian, A.A., Habibi, E. (2016) Relationship between psychological Hardiness and Emotional Control Index: A Communicative Approach. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*, 5, 5 (S), pp. 216–221.
8. Bartone P.T., Valdes, J.J., Sandvik, A. (2016) Psychological hardiness predicts cardiovascular health. *Psychology. Health & Medicine*, 2016, vol. 21, № 6, pp. 74–749.
9. Bartone, P.T., Eid, J., Hystad, S.W. Training hardiness for stress resilience. (2016) In book: Maheshwari N., Kumar V.V. (Eds.) *Military psychology: Concepts, trends and interventions*. New Delhi, 2016, pp. 231–248.
10. Bartone, P.T., Kelly, D.R., Matthews, M.D. (2013) Psychological hardiness predicts adaptability in military leaders: A prospective study. *International Journal of Selection and Assessment*, vol. 21, № 2, pp. 200–210.
11. Benedikter, R. (2013) Global systemic shift: A multidimensional approach to understand the present phase of globalization. *New Global Studies*. Vol. 7. No 1. P. 1–15.
12. Bolton, K. (2013) The development and validation of the resilience protective factors inventory: a confirmatory factor analysis. University of Texas at Arlington, 118 p.
13. Bonanno, G.A. (2004). Loss, Trauma, and Human Resilience. Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive After Extremely Aversive Events? *American Psychologist*, 59.1. 20-28.
14. Cherry, K. (2023) How Resilience Helps You Cope With Life's Challenges. URL: <https://www.verywellmind.com/what-is-resilience-2795059>
15. Clarke, J., Nicholson, J. Resilience: Bounce Back from Whatever Life Throws at You. UK: Crimson Publishing, 2010. 208 p.

16. Connor, K.M., Davidson, J. R. (2003) Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale. *Depression and Anxiety*. 18. p.76.
17. Coutu, D. L. (2002). How resilience works. *Harvard business review*, 80.5 46-56.
18. Cutuli, J. J., Herbers, J. E., Masten, A. S., & Reed, M. G. J. Resilience in development. (2012). *The Oxford Handbook of Positive Psychology*, 3rd Edition.
19. Fergus, S., Zimmerman, M. A. (2005). Adolescent resilience: a framework for understanding healthy development in the face of risk. *Annual review of Public Health*, 26, 399.
20. Fergus, S., Zimmerman, M.A. (2005) Adolescent resilience: a framework for understanding healthy development in the face of risk. *Annual review of Public Health*, 26. p. 399.
21. Germezy, N., Masten, A. (1984) The study of stress and competence in children: a building block for developmental psychopathology. *Child development*. № 55. p. 97 -111.
22. Giordano, Francesca & Lipscomb, Shannon & Jefferies, Philip & Kwon, Kyong-Ah & Giammarchi, Marianna. (2024). Resilience processes among Ukrainian youth preparing to build resilience with peers during the Ukraine-Russia war. *Frontiers in Psychology*. 15. 10.3389/fpsyg.2024.1331886.
23. Giurcă, I.C., Cătană, A., Sassu, R. (2017) The coping, the hardiness, and the sense of coherence as maintaining factors for military personnel's mental health. *TPM: Testing, Psychometrics, Methodology in Applied Psychology*, 2017, vol. 24, № 3, pp. 349–361.
24. Halata, O.S. (2020) Educational persistence and hardiness of university students. *The European Journal of Education and Applied Psychology*, 1, pp. 35–39.
25. Hamre, K.V., Einarsen, S.V., Hoprekstad, Ø.L. (2020) Accumulated Long-Term Exposure to Workplace Bullying Impairs Psychological Hardiness: A Five-Year Longitudinal Study among Nurses. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, 7, 2587.
26. Hellerstein, D. (2011). How I can become resilient. *Heal Your Brain*. URL: <http://www.psychologyto-day.com/blog/heal-your-brain>
27. Henderson, N. (2013) Havens of Resilience. *Educational Leadership*, Vol. 71. № 1. P. 22–27.
28. Hystad, S.W., Olsen, O.K., Espevik, R. (2015) On the stability of psychological hardiness: a three-year longitudinal study. *Military Psychology*, vol. 27, 3, pp. 155–168.
29. Judkins, J.L., Moore, B.A., Collette, T.L. (2020) Psychological Hardiness. In book: *The Routledge*
30. Klohnen, E. C. (1996). Conceptual analysis and measurement of the construct of ego-resiliency. 70(5).
31. Kobasa, S.C. (1979) Stressful life events, personality, and health: An inquiry into hardiness. *Journal of Personality and Social Psychology*. Vol 37. 1-11. P. 168-177.
32. Kowalski, C. M., & Schermer, J. A. (2018) Hardiness, Perseverative Cognition, Anxiety, and Health-Related Outcomes: A Case for and Against Psychological Hardiness. *Psychological Reports*,
33. Kulak, J.A., Homish, D.L., Hoopsick, R. (2020) Hardiness protects against problematic alcohol use in male, but not female, soldiers. *Psychological Services*, vol. 23, 1. URL: <https://psycnet.apa.org/>
34. Leipold, B., Greve, W. (2009) Resilience: A conceptual bridge between coping and development. *European Psychologist*. Vol. 14. P. 40-50.
35. Lo Bue, S., Kintaert, S., Taverniers, J. (2018) Hardiness differentiates military trainees on behavioural persistence and physical performance. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, vol. 16, 4, pp. 354–364.
36. Luthar S. S., Cicchetti D., Becker B. (2000). The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child development*, 71. 543.
37. Maddi, S.R. (2004) Hardiness: An operationalization of existential courage. *Journal of Humanistic Psychology*, vol. 44, 3, pp. 279–298.
38. Maddi, S.R., Kahn, S., Maddi, K.L. (1998). The effectiveness of hardiness training. *Consulting Psychology Journal: Practice and Research*, 50(2):78-86. [DOI: 10.1037/1061-4087.50.2.78]. Maddi, S.R., Harvey, R.H., Khoshaba, D.M., Fazel, M., Resurreccion, N. (2009). Hardiness training facilitates performance in college. *Journal of Positive Psychology*, 4(6): 566-77.
39. Makiabadi, E.A.(2016) The study of relationship between family performance and psychological hardiness in parents with disabled Kids and normal kids. *International journal of humanities and cultural studies*, Special Issue, pp. 1747–1753.
40. Maramis, J.R., Cong, J. (2019) Relationship of hardiness personality with nurse burnout. *Abstract Proceedings International Scholars Conference*, vol. 7, 1, pp. 434–446.
41. Masten A. (2014). Ordinary magic: resilience in development. New York: The Guilford press.
42. Masten, A. S., & Reed, M. G. J. (2002). Resilience in development. *Handbook of positive psychology*, 74, 88.

43. Masten, Ann S., Powell, Jenifer L.(2012) A resilience framework for research, policy, and practice. Cambridge University Press. URL: <https://psycnet.apa.org/record/2003-06504-001>
44. Mazzetti, G., Vignoli, M., Petruzzello, G. (2019) The Hardier You Are, the Healthier You Become. May Hardiness and Engagement Explain the Relationship Between Leadership and Employees' Health? *Frontiers in Psychology*, vol. 9, 2784.
45. Miller, E.D. (2003) Reconceptualizing the role of resiliency in coping and treatment. *Journal of loss and trauma*. 2003. №8. P. 239-246.
46. Mund, P. Kobasa (2016) Concept of Hardiness (A Study with Reference to the 3Cs). *International Research Journal of Engineering, IT & Scientific Research*, vol. 2, № 1, pp. 34–40.
47. Narad, A. (2018) Psychological hardiness among senior secondary school students: influence of home environment. *Man in India*, 2018, vol. 97, № 23, pp. 441–453.
48. Neenan, M. (2017). Developing resilience: A cognitive-behavioural approach. Taylor & Francis.
49. Neman, R. (2005) APA's resilience initiative. *Professional psychology: research and practice*. 36. p. 227.
50. Nordmo, M., Olsen, O.K., Hetland, J. (2020) It's been a hard day's night: A diary study on hardiness and reduced sleep quality among naval sailors. *Personality and Individual Differences*, vol. 153. URL: <https://elib.pstu.ru/vufind/EdsRecord/a9h,139584995>.
51. record/2020-04363-001.
52. Research Encyclopedia of Psychology Applied to Everyday Life. Publisher: Abingdon, Oxon: Routledge, URL: https://www.researchgate.net/publication/339882546_Psychological_Hardiness.
53. Richardson, G. (2002) The metatheory of resilience and resiliency. *Journal of clinical Psychology*. Vol. 58 (3). P. 307- 321.
54. Rothschild-Varibrus, V., Fritzsche, L., Korzhenevskiy, S. (2020) Hardiness in aspects of suicidal prevention (Literature review). *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohi*, vol. 28, 1 (102), pp. 84–88.
55. Rutter, M. (1985) Resilience in the face of adversity: protective factors and resistance to psychiatric disorder. *British Journal of Psychiatry*. № 147. p.598-611.
56. Thomassen, A.G., Hystad, S.W., Johnsen, B.H. (2015) The combined influence of hardiness and cohesion on mental health in a military peacekeeping mission: A prospective study. *Scandinavian Journal of Psychology*, vol. 56, 5, pp. 560–566.
57. Thomassen, Å.G., Hystad, S.W., Johnsen, B.H. (2018)] The effect of hardiness on PTSD symptoms: A prospective mediational approach. *Military Psychology*, vol. 30, 7, pp. 142–151.
58. Ungar, M. (2008). Resilience across cultures. *The British Journal of Social Work*, 38(2), 218-235.
59. Wagnild, G. M., Young, H. M. (1993). Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement*, 1, p. 165.
60. Wagnild, G.M., Young, H.M. (1993) Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement*. 1, p.165.
61. Walker, F., Pfingst, K., Carnevali, L., Sgoifo, A., Nalivaiko, E. (2017). In the search for integrative biomarker of resilience to psychological stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 74: 310-320
62. Wang, X., Wong, J.Y.-H., Zhai, L. (2019) To Approach or to Avoid? Motivation Differentially Mediatesthe Effect of Hardiness on Depressive Symptoms in Chinese Military Personnel. *BioMed Research International, Special Issue*, may. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/7589275/>.
63. Werner, E.E. (2004) What can we learn about resilience from large scale longitudinal studies? In *"Handbook of Resilience in Children,"* New York, Kluwer Academic. Plenum Publishers, 456 p.
64. Werner, E.E., Smith, R.S. (2001) Journeys from childhood to midlife: Risk, resilience, and recovery, Cornell University Press.
65. Zapeka, Y. (2019) Empirical research of students' hardiness. *Scientific Bulletin of Kherson State University. Series Psychological Sciences*, 4, pp. 87–93.

15. SOCIAL REHABILITATION PRACTICES OF FORMING A TOLERANT ATTITUDE TOWARDS A PERSON WITH SPECIAL EDUCATIONAL NEEDS IN THE CONDITIONS OF AN INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION

Maryna Vasylieva-Khalatnikova

Kyiv National University named after Taras Shevchenko, Kyiv, Ukraine

СОЦІАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ПРАКТИКИ ФОРМУВАННЯ ТОЛЕРАНТНОГО ВІДНОШЕННЯ ДО ЛЮДИНИ З ОСОБЛИВИМИ ОСВІТНИМИ ПОТРЕБАМИ В УМОВАХ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Марина Васильєва-Халатникова

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Вступ

Україна сьогодні впевнено крокує до системи доступної освіти для кожної людини, в тому числі, для людини з особливими освітніми потребами. Важливо розкрити досвід соціально-реабілітаційних практик формування толерантного відношення до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти.

Проблема толерантного відношення до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти набула актуальності у зв'язку із процесом глобалізації, що зіштовхує соціальні, політичні, економічні, освітні, релігійні, національні та етнічні ідентичності.

Актуальність цієї теми зумовлена тим, що існування демократичного суспільства неможливе без визначення, усвідомлення та прийняття фундаментальних цінностей. Однією з основних таких цінностей є прояв толерантного відношення до людини з особливими освітніми потребами.

Формування адекватних цілей в умовах закладу вищої освіти для суб'єктів освіти, ліквідація бар'єрності, створення мобільного, ресурсного, безпечного, толерантного освітнього середовища – важливе завдання закладів вищої освіти, що породжує перспективні соціально-реабілітаційні практики.

Слід виокремити праці вітчизняних та зарубіжних науковців та практиків, які досліджували проблеми толерантного відношення до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти на рівні соціально-реабілітаційної діяльності: R.M. Gargiulo, D. Metcalf [51], T. Loreman [53], D. McGhie-Richmond, K. Underwood, A. Jordan [54], M.J. Peterson [55], T.E. Smith [56], S. Vaughn, C.S. Bos [57], Л.Ю. Байда [1], Н.В. Белоусова [2], Г.В. Давиденко [6, 7, 15], О.М. Дікова-Фаворська [8], О.О. Добровіцька [10], А.А. Колупаєва [21], І.Б. Кузава [20], Ю.І. Лучко [26], Л.І. Миськів [29], С.П. Миронова [14, 15], М.Є. Чайковський [39, 40], Н.М. Чернуха, Л.С. Токарук, М.О. Васильєва-Халатникова [4, 42, 49] та інші.

Для розуміння соціально-реабілітаційних практик формування толерантного відношення до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти, необхідним є розкриття змістової сутності понять «людина з особливими освітніми потребами», «толерантне відношення», «інклюзія», «інклюзивна освіта».

Результати дослідження

Розглядаючи поняття «людина з особливими освітніми потребами», варто проаналізувати суть та історію цього поняття. Словосполучення «людина з особливими освітніми потребами» асоціювалось з такими поняттями, як «інвалід», «баласт суспільства», «маргінал», «соціальний аутсайдер», «неповноцінна людина», «дефективна людина» тощо. Це свідчило про низьку соціальну позицію людини з особливими освітніми потребами, підкреслено негативне відношення в суспільстві до неї. Звернемо увагу на той факт, що поряд із поняттям «людина з особливими освітніми потребами» використовуються у вітчизняній та міжнародній, науковій та прикладній літературі зустрічаються такі дефініції, як «інвалід», «людина з особливими потребами», «людина з обмеженими фізичними можливостями», «людина з інвалідністю», «людина з функціональними обмеженнями». І хоча ці поняття не є законодавчо закріпленими, але у літературних джерелах дуже-дуже часто зустрічаються [**Error! Reference source not found.**, с.28].

Особливі освітні потреби у людини – проблема глобальна, безпосередньо пов'язана з рівнем соціального, освітнього, економічного, політичного, розвитку демократичного суспільства.

Уявлення про «людину з особливими освітніми потребами» еволюціонують, критерії її розуміння зазнають змін і поступово переносяться із сфери життя окремої людини у сферу організації життєдіяльності самого суспільства. Упродовж історичного розвитку сформувалось бачення поняття «людина з особливими освітніми потребами», які окреслили в п'ять найбільш поширених трактуваннях: [**Error! Reference source not found.**, с.35]

Для розуміння змісту та структури соціально-реабілітаційних практик формування толерантного відношення до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти, варто зрозуміти сутність понять «толерантність» та «толерантне відношення».

Проблема толерантності набула актуальності через процес глобалізації, що зіштовхує соціальні, політичні, освітні, релігійні, національні, етнічні, культурні ідентичності різних народів. Формування демократичного суспільства неможливе без відповідного усвідомлення та визначення фундаментальних цінностей, таких, як толерантність.

Толерантність – це повага до людини, яка є має певні відмінності від інших. Людина може мати національні, релігійні, соціальні, освітні, гендерні та інші відмінності.

Преамбула Статуту ООН, Загальна декларація прав людини та Декларація про раси та расові упередження декламують необхідність зміцнення толерантності шляхом сприяння взаєморозумінню між народами. Держави-члени ЮНЕСКО прийняли Декларацію принципів толерантності (1995 рік). Наприклад, стаття 1.1 Декларації принципів толерантності трактує поняття «толерантність» наступним чином: «...Толерантність – сприйняття та розуміння багатого різноманіття культур нашого світу, форм самовираження та самовиявлення людської особистості. Формуванню толерантності сприяють знання, відкритість, спілкування та свобода думки, совісті і переконань. Толерантність – це єдність у різноманітті. Це не тільки моральний обов'язок, а й політична та правова потреба. Толерантність – це те, що уможливорює досягнення миру, сприяє переходу від культури війни до культури миру...» [3, с. 62].

На основі аналізу наукової та практичної літератури, толерантність закладена у систему цінностей окремої людини – визнання рівності іншої людини, її прав та свобод і є основою загальної особистісної толерантності, виступає формою взаємодії та спілкування з іншими на основі мирного діалогу. Слово «толерантність» походить від латинського *tolerantia* – терпимість, здатність утворювати та підтримувати спільність з людьми, які відрізняються в певному плані від переважаючого типу. Толерантність – це протилежність ворожості, антипатії, ненависті.

Застосування терміна «толерантність», як уявляється, зумовлено його сильною, активною формою, правовим, суспільно-політичним, моральним принциповим характером. Він визначає соціокультурний рівень міжособової та міжгрупової взаємодії.

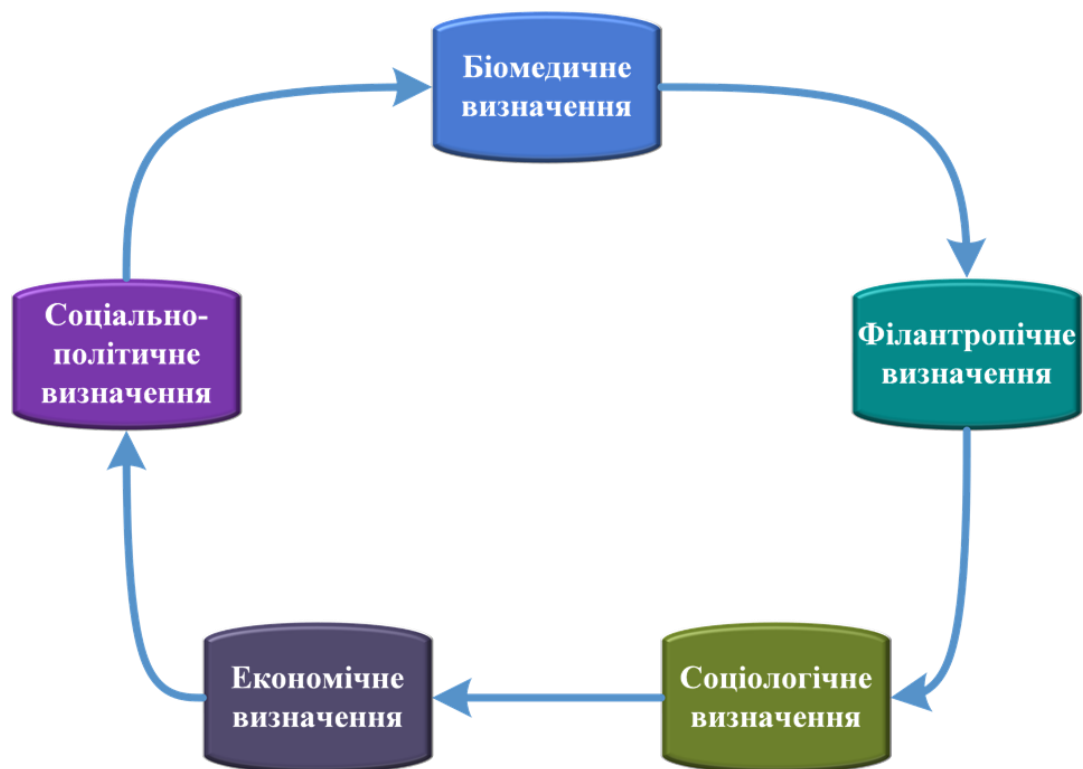


Рис. 1. Підходи до визначення поняття «людина з особливими освітніми потребами»

Таблиця 1

Підходи до визначення поняття «людина з особливими освітніми потребами»

Визначення поняття «людина з особливими освітніми потребами»	Трактування поняття
Біомедичне визначення	Прирівнюється до вади чи хвороби, що пов'язана безпосередньо зі станом здоров'я. Людина сприймається як та, що не спроможна до опанування знань, умінь та навичок. Не розглядається як суб'єкт освітньої діяльності.
Філантропічне визначення	Найперше визначення поняття «людина з особливими освітніми потребами». Сприймається як об'єкт співчуття і доброчинності, стан її є підґрунтям для виникнення жалю не лише у неї, але й в її родині. Генетична природа.
Соціологічне визначення	Відображає поняття «людина з особливими освітніми потребами» як форму людської «відмінності» від соціальних «норм», яка не відповідає можливостям рівної з іншими участі у житті суспільства, що наявні для решти людей. Застосовується не лише до окремої особистості, але й до сфери соціальних відносин за здатністю виконувати соціальні норми. Породжує ексклюзивне соціально-освітнє середовище.
Економічне визначення	Розглядає людину з особливими освітніми потребами за кількістю соціальних витрат. Люди з особливими освітніми потребами стають причиною збільшення витрат у зв'язку з певними потребами (лікування, реабілітація, соціальні послуги) та через їхню обмежену продуктивність на роботі порівняно зі здоровими людьми (клопіт).
Соціально-політичне визначення	Неможливо розглядати ізольовано від соціального і фізичного світу, який є причиною обмежень людини з особливими освітніми потребами. Це наслідок середовища, що не відповідає можливостям людини з особливими освітніми потребами.

Поняття «толерантність» включає морально-правовий та державний аспекти. В умовах інтенсивного інтеграційного світового процесу взаємопроникнення різних культур толерантність набуває ознак загальновизнаного державного принципу, яким необхідно керуватися, щоб успішно розвивати конструктивні взаємини між державними, політичними і військовими блоками, організаціями на правових, цивілізованих принципах. Призначення толерантності як правового і державного принципу полягає в юридичній пошані прав людини, їх визначенні як основних прав (особисті права, свободи, політичні, соціальні культури) або як фундаменту, що визначає державні цілі (свобода, демократія і т. д.) [Error! Reference source not found., с.41-42].

У вітчизняній науковій літературі поняття «толерантність» розглядається, як повага і визнання рівності, відмова від домінування і насильства, визнання багатомірності й різномайття до однаковості чи переваги якої-небудь однієї точки зору. У такій інтерпретації толерантність означає визнання прав іншого, сприйняття іншого як собі рівного, що претендує на розуміння і співчуття, готовність прийняти представників інших народів і культур такими, яким вони є, і взаємодіяти з ними на основі згоди і поваги. Своє практичне вираження вона знаходить у витримці, самовладанні, здатності тривалий час терпіти несприятливі впливи.

Аналізуючи поняття «толерантність» варто спиратись на поняття «культура толерантності». Культура толерантності – феномен культури, досвід лояльної взаємодії спільнот, поточну діяльність – взаємодія спільнот на основі терпимості [Error! Reference source not found., с. 42-43].

Також, варто відрізнити поняття «нетолерантність» та «дискримінація» людини з особливими освітніми потребами. Дискримінаційна позиція, відповідно Конвенції про права осіб з інвалідністю: «...будь-яке розрізнення, виключення чи обмеження з причини інвалідності, метою або результатом якого є применшення або заперечення визнання, реалізації або здійснення нарівні з іншими всіх прав людини й основоположних свобод у політичній, економічній, соціальній, культурній, цивільній чи будь-якій іншій сфері. Вона включає всі форми дискримінації, у тому числі відмову в розумному пристосуванні...». Нетолерантність – відсутність поваги до вчинків та переконань, що відрізняються від своїх власних.

Толерантне відношення – це повага до людини, яка відрізняється від конкретного індивіда. Фактично, це розуміння власних умовних кордонів особистості та кордонів інших особистостей [29].

Отже, формування толерантного відношення до людини з особливими освітніми потребами – це важлива складова реалізації соціально-реабілітаційних практик в умовах закладу вищої освіти.

Можливості організації освітнього процесу в закладі вищої освіти для людей з особливими освітніми потребами пов'язано з поняттями «інклюзія» та «інклюзивна освіта», тому варто розкрити ці поняття.

Інклюзія – це повне включення людини з особливими освітніми потребами в усі позитивні аспекти життя закладу освіти, які доступні її одноліткам [15, с. 10].

Зародження ідеї доступної освіти спричиняє об'єктивні зміни зв'язків всередині закладів освіти, зокрема, в умовах закладу вищої освіти, що потребує соціально-реабілітаційного досвіду та породжує соціально-реабілітаційні практики.

Аналізуючи інклюзивну освіту у вузькому змістовно-методологічному значенні, ми робимо акцент, що це є включення людини з особливими освітніми потребами в освітній процес закладу вищої освіти разом з іншими суб'єктами освіти для опанування необхідного соціального досвіду та існуючої системи суспільних відносин у сучасному демократичному суспільстві [15, с. 12].

Інклюзивна освіта для людей з особливими освітніми потребами – це головний крок на шляху досягнення глобальної мети – побудова інклюзивного середовища, яке дозволить всім людям (з особливими освітніми потребами, без особливих освітніх потреб) брати участь в

житті суспільства і робити свій вагомий внесок [44, с. 16]. Отже, інклюзивна освіта – це шлях засвоєння знань, формування умінь, навичок, процес соціалізації та пошук свого місця в соціумі.

Актуальними є соціально-реабілітаційні практики роботи з людьми з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти.

Звернемось до змісту соціально-реабілітаційних практик у соціально-педагогічній сфері, взявши до уваги позицію вітчизняного науковця та практика О.В. Чуйко про те, що «Практика – це досить діамічна, гнучка і, водночас, корпоративна сфера» [43, с. 41-46]. Отже, соціально-реабілітаційна практика – це надання соціально-реабілітаційної допомоги людині з особливими освітніми потребами у освітньому процесі закладу освіти з метою відновлення соціальних, психологічних складових особистості, задоволення потреб соціалізації та інтеграції.

Аналізуючи соціально-реабілітаційні практики у роботі з людиною з особливими освітніми потребами (соціальні, правові, комунікативні, здоров'явідновлювальні, геймерські, освітні, просвітницькі тощо) доцільно виокремити ряд підходів до організації освітнього середовища в закладі освіти: десегрегація в освіті, розширення доступу до освіти, мейнстрімінг, інтеграція, інклюзія. Важливо розкрити зміст цих понять.

Десегрегація в освіті – освітня реформа орієнтована на протидію дискримінації відповідно до расових, гендерних та психо-фізіологічних особливостей людини. Розширення доступу до освіти – можливість отримати освіту людині з особливими освітніми потребами. Мейнстрімінг – стратегія, коли людина з особливими освітніми потребами спілкується з однолітками в межах дозволля, а не для досягнення освітніх цілей. Інтеграція – відновлення, заповнення, об'єднання частин у ціле. Інклюзія – реформування закладів освіти так, щоб вони відповідали потребам усіх суб'єктів освіти [18, с. 145-148].

Право людини з особливими освітніми потребами на освіту передбачено на міжнародному рівні: Конвенцією про права людей з інвалідністю; Саламанською декларацією щодо принципів, політики та практичної діяльності в сфері освіти людей з інвалідністю; Стандартними правилами забезпечення рівних можливостей для людей з інвалідністю [29, 48] тощо.

Лист МОН України 26.06.2019 №1/9-409 «Щодо організації інклюзивного навчання у закладах освіти у 2019-2020 н.р.» [23]; лист МОН України від 31.08.2020 №1/9-495 «Щодо організації навчання осіб з особливими освітніми потребами у закладах загальної середньої освіти у 2020/2021 навчальному році» [24]; лист МОН України 05.08.2019 №1/9-498 «Методичні рекомендації щодо організації навчання осіб з особливими потребами в закладах освіти в 2019-2020 н.р.» [22]; лист МОН України від 31.08.2022 №1/9-495 «Щодо організації навчання осіб з особливими освітніми потребами у закладах загальної середньої освіти у 2022/2023 навчальному році» [25] свідчать: «...навчання людини з особливими освітніми потребами в закладі освіти є визначним етапом соціалізації, оскільки саме тут формується світоглядна позиція та ціннісні орієнтири, закріплюється індивідуальна модель взаємин з однолітками...» [22, 24, 25].

Аналізуючи сучасний стан освітньо-виховної діяльності у закладах освіти щодо розбудови інклюзивного простору для людини з особливими освітніми потребами дає підстави стверджувати, що інклюзивні соціально-реабілітаційні практики ґрунтуються на наступних принципах:

- цінність людини залежить не тільки від її здібностей та досягнень;
- кожна людина є унікальною;
- кожна людина здатна відчувати, міркувати, фантазувати та рефлексувати;
- кожна людина має право на спілкування і на те, щоб бути почутою;
- справжня освітньо-виховна діяльність може здійснюватися тільки в контексті реальних взаємин;

- для всіх людей досягнення прогресу швидше може бути в тому, що вони можуть робити, ніж в тому, чого не можуть; різноманітність підсилює всі сторони життя людини [14, с. 117].

Рефлексивний аналіз останніх публікацій вітчизняних науковців щодо розбудови інклюзивного освітнього простору в закладах освіти в Україні [2, 3, 8, 17, 19, 22] підкреслює позицію теоретиків і практиків про те, що головну роль у реалізації соціально-реабілітаційних практик в освітньому процесі у роботі з людиною з особливими освітніми потребами займає фахівець соціально-педагогічної роботи. Він забезпечує соціокультурну реабілітацію та соціальну адаптацію людини з особливими освітніми потребами та її сім'ї через освітнє середовище; стежить за дотриманням прав людини з особливими освітніми потребами та сім'ї; допомагає адаптуватись до соціального середовища. Важливою є профілактика явищ соціальної дезадаптації людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу освіти [18, с. 141].

Організація діяльності в умовах закладу освіти спирається на сучасну філософію самостійного життя людини [18, с. 150-151] та на ідею компенсаторного розвитку людини [18, с. 151; 28, с. 75].

Зробимо акцент на тому, що освітня діяльність в інклюзивному закладі освіти підпорядковується наступним завданням:

- мультидисциплінарна взаємодія фахівців закладу освіти з метою прийняття спільних рішень;
- розвиток толерантного відношення щодо людини з особливими освітніми потребами;
- виявлення адаптивного потенціалу та здібностей людини з особливими освітніми потребами;
- забезпечення людини з особливими освітніми потребами комплексом соціально-освітніх послуг;
- організація різних видів взаємодії, співпраці суб'єктів (в тому числі людини з особливими освітніми потребами) освітнього процесу, як в умовах закладу освіти, так і за його межами;
- створення груп взаємодопомоги для людей з особливими освітніми потребами;
- соціально-інформаційна підтримка людей з особливими освітніми потребами;
- термінова соціальна підтримка людини з особливими освітніми потребами;
- виконання функцій соціальної адвокації для людини з особливими освітніми потребами;
- профілактична діяльність щодо людини з особливими освітніми потребами [28, с. 78-79].

Під час реалізації соціально-реабілітаційних практик щодо людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу освіти можна визначити наступні показники:

- матеріальне становище людини з особливими освітніми потребами;
- загальна культура;
- соціально-психологічний клімат;
- реабілітаційна культура та соціальна активність людини з особливими освітніми потребами;
- відношення до освітніх та соціально-реабілітаційних проблем людини з особливими освітніми потребами [30, с. 65-67].

Показники також передбачають наступне: вивчення звернень людини з особливими освітніми потребами за соціально-педагогічної допомогою; врахування соціально-демографічних та соціально-економічних аспектів життєдіяльності; визначення соціально-педагогічних очікувань; оцінка способу життя: його поведінкового, емоційного, когнітивного компонентів; виявлення виникаючих соціально-педагогічних проблем, аналіз об'єктивних та суб'єктивних причин їх проявів; виявлення внутрішніх реабілітаційних ресурсів; визначення

зовнішніх ресурсів; допомога сім'ї в соціалізації та розширенні соціокультурного простору [30, с. 73].

Отже, інклюзивний підхід в освіті свідчить про перехід до соціальної моделі, яка стверджує: причина інвалідності знаходиться не в самому захворюванні, як такому; причина інвалідності – у існуючих в суспільстві бар'єрах, стереотипах та забобонах [28, с. 31].

Означене вище посилюють положення нової редакції закону України «Про соціальні послуги» (від 17.01.2019 р. N 2671-VIII) [11], де чітко прописані основні соціальні послуги у сучасному українському суспільстві. Соціально-реабілітаційні послуги у роботі з людиною з особливими освітніми потребами базуються на соціальних послугах, прописаних у законі.

Звернемось до змістової характеристики соціально-реабілітаційних послуг.

Соціально-реабілітаційна діагностика – послуга збору інформації про людини з особливими освітніми потребами, соціальну ситуацію у якій вона перебувають з метою планування, організації та здійснення практичних професійних дій щодо подальшої соціально-реабілітаційної діяльності.

Соціально-реабілітаційне консультування – послуга, яка відбувається відповідно до запитів та потреб людини з особливими освітніми потребами, спрямована на надання консультативних послуг у соціально-реабілітаційному процесі.

Соціально-реабілітаційний супровід – робота спрямована на здійснення соціальної опіки, допомоги та патронажу людини з особливими освітніми потребами з метою подолання життєвих труднощів, збереження та підвищення її соціального статусу. Соціально-реабілітаційний супровід людини з особливими освітніми потребами розглядається як особливий вид допомоги в освітньому процесі, що є цілісною, системно-організованою діяльністю фахівців, в ході якої створюються соціально-реабілітаційні умови для її успішного навчання та розвитку відповідно до її можливостей та потреб. Об'єктом соціально-реабілітаційного супроводу людини з особливими освітніми потребами є освітній процес. Предмет соціально-реабілітаційного супроводу людини з особливими освітніми потребами – ситуація розвитку та становлення людини з особливими освітніми потребами, як система її стосунків з самою собою, однолітками, навколишнім світом. Соціально-реабілітаційний супровід орієнтований на командний стиль роботи, тісну взаємодію різних фахівців закладу освіти.

Соціально-реабілітаційний патронаж – послуга, вид соціального обслуговування людини з особливими освітніми потребами, який полягає у постійному соціальному нагляді, наданні необхідної економічної, матеріальної, побутової допомоги, у здійсненні медичних маніпуляцій тощо. У межах соціально-реабілітаційного патронажу здійснюється підтримуюча, реабілітаційна, захисна функції, що передбачають вирішення завдань соціально-реабілітаційної діагностики, контролю за життєдіяльністю, надання соціально-реабілітаційної допомоги. Патронажна робота вимагає чіткого дотримання певних етичних принципів: добровільності прийняття людиною з особливими освітніми потребами допомоги, конфіденційності. Поширені індивідуальні та групові форми роботи (консультації, соціально-педагогічні тренінги, майстер-класи тощо) [29, с. 82-83].

Соціально-реабілітаційна підтримка – послуга на рівні індивідуального зайняття або зайняття у малій групі (по 2-3 людини). Соціально-реабілітаційне зайняття проводить фахівець, який постійно підвищувати рівень професійної компетентності в силу необхідності засвоєння нових організаційних форм підтримки, технологій виховання та навчання. Необхідною є не лише соціально-реабілітаційна робота з людьми з особливими освітніми потребами, але і навчання соціально-реабілітаційними технологіям співпраці, методам їх виховання та навчання. Створення цілісної соціально-реабілітаційної системи для людини з особливими освітніми потребами є складним завданням соціально-реабілітаційної практики, що вимагає залучення мультидисциплінарної команди різних фахівців [29, с. 84].

Ведення випадку – послуга, яка спрямована на подолання чи мінімізацію складних життєвих обставин людини з особливими освітніми потребами у найбільш оптимальний

спосіб (кейс-менеджмент). Це одна з технологій соціально-реабілітаційних практик роботи з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу освіти.

Кризове втручання – послуга, що охоплює термінові професійні дії та заходи у відповідь на отриману інформацію про підозру або факт насилля по відношенню до людини з особливими освітніми потребами, реальну загрозу її вчинення, жорстоке поводження, виникнення іншої ситуації, яка загрожує безпеці людині з особливими освітніми потребами з метою попередження, негайного усунення або мінімізації наслідків ситуації.

Соціально-реабілітаційні послуги у роботі з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти реалізуються через конкретні практики.

Варто врахувати те, що наразі не прослідковується єдиний підхід до змісту та структури соціально-реабілітаційних практик у роботі з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти. Даний процес знаходиться у стані експерименту, науково-прикладного пошуку, визначення пріоритетів тощо.

Теоретико-методологічний аналіз ряду наукових праць [2, 3, 8, 17, 18, 28], соціально-реабілітаційні практики у роботі з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти можна систематизувати наступним чином: соціальні, правові, комунікативні, здоров'явідновлювальні, геймерські, освітні, просвітницькі.

Соціально-реабілітаційні практики – орієнтовані на процес адаптації, інтеграції та соціалізації людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти (рис.2). Реалізуються як у формі індивідуальної роботи, так і групової та масової роботи. Серед найбільш цікавих можемо назвати: клуб наставників, клуб за інтересами, центр розвитку лідерства для людей з особливими освітніми потребами, тижні толерантності, групи взаємодопомоги людини з особливим освітніми потребами тощо. Наприклад, захід у межах тижня толерантності щодо розповсюдження інформації на тему: «Здобувач освіти з ДЦП та заклад вищої освіти: реальність та перспективи».



Рис.2. Соціально-реабілітаційні практики у роботі з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти

Правові соціально-реабілітаційні практики – правова просвіта та захист прав та свобод для людини з особливими освітніми потребами, створення безпечного середовища для неї. Зазвичай реалізуються із залученням соціального педагога, юриста. Можна виокремити: просвітницькі лекторії, дискусії, відео-фільми щодо прав та свобод громадянина, зокрема,

людини з особливими освітніми потребами; соціально-педагогічні тренінги, консультаційні бесіди з людиною з особливими освітніми потребами, тематичні тижні тощо. Наприклад, просвітницькій людей з особливими освітніми потребами щодо прав та свобод в умовах закладу вищої освіти.

Комунікативні соціально-реабілітаційні практики – орієнтовані на побудову ненасильницької комунікації науково-педагогічних працівників, здобувачів вищої освіти, здобувачів вищої освіти з особливими освітніми потребами; відновлення морально-психологічного клімату; розвиток комунікативних компетентностей людини з особливими освітніми потребами. Можна назвати: дискусійні клуби, марафони, квести; студентський волонтерський рух, комунікативні дебати тощо. Наприклад: комунікативні дебати між здобувачами вищої освіти та тему: «Екологія: реалії та перспективи».

Здоров'явідновлювальні соціально-реабілітаційні практики – практики, які передбачають заходи, орієнтовані на збереження та відновлення психічного та фізичного здоров'я людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти. Можна відмітити: тематичні дні здоров'я, профілактичні заходи щодо булінгу та кібербулінгу, просвітницькі лекторії та дебати тощо. Наприклад, просвітницькій лекторій на тему: «Інвалідність та спорт».

Геймерські соціально-реабілітаційні практики – дозвілєві заходи, які орієнтовані на відновлення та відпочинок людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти. Можна відмітити наступні: заходи арт-терапевтичні (малювання, орігамі, ліплення з глини); спортивні тематичні марафони, квести, руханки; дозвілєві творчі осередки тощо. Наприклад, майстер-клас з орігамі на тему: «Щастя».

Освітні соціально-реабілітаційні практики – практики, орієнтовані на визначення освітніх можливостей людини з особливими освітніми потребами. Відмітимо: тематичні лекції, відео-фільми, зустрічі з фахівцями щодо навчання людини з особливими освітніми потребами для науково-педагогічних працівників; психоло-соціальна діагностика освітніх можливостей людини з особливими освітніми потребами тощо. Освітні соціально-реабілітаційні практики передбачають роботу міждисциплінарної команди. Наприклад, лекторій для науково-педагогічних працівників на тему: «Здобувач вищої освіти з проблеми слуху».

Просвітницькі соціально-реабілітаційні практики – заходи, орієнтовані на просвіту науково-педагогічних працівників, людей з особливими освітніми потребами щодо інклюзії у закладі вищої освіти. Можна виокремити: роздатковий матеріал, лекторії, відео-лекторії, тематичні канали у соціальних мережах тощо. Наприклад: відео-уроки на каналі Тік-ток з шрифту Браєля.

Підкреслимо, що практична реалізація соціально-реабілітаційних практик у роботі з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти здійснюється поетапно. Важливим етапом реалізації соціально-реабілітаційних практик у роботі з людиною з особливими освітніми потребами є етап вивчення реального стану проблеми (моніторинг, діагностика) [35, с. 132-134]. В ході діагностики та моніторингу визначається ступінь включеності людини з особливими освітніми потребами в колектив однолітків, можливості її прийняття однолітками в навчальній та позанавчальній діяльності.

Зазначимо, основним методом діагностики та моніторингу в соціально-реабілітаційній практиці є спостереження за колективом здобувачів вищої освіти; за дитиною з інвалідністю; за включеністю людини з особливими освітніми потребами в навчальну та позанавчальну діяльність. Використовуються різні методи спостереження: за суб'єктами соціально-педагогічного супроводу людини з особливими освітніми потребами; за колективом здобувачів вищої освіти тощо. Серед методів діагностики та моніторингу в соціально-реабілітаційній практиці також доцільно виділити:

- вивчення біографічних даних людини з особливими освітніми потребами,
- анкетування науково-педагогічних працівників та здобувачів вищої освіти;

- проектні методики для дослідження особистості людини з особливими освітніми потребами [37, с. 88].

Слід підкреслити, що принципами діагностики та моніторингу виступають, перш за все: комплексність, всебічна спрямованість, системність, об'єктивність, послідовність, визначення інтелектуального потенціалу людини з особливими освітніми потребами і т. д. [37, с. 86-87].

В означеному процесі використовуються методики, орієнтовані на вивчення колективу здобувачів вищої освіти, взаємин з науков-педагогічними працівниками; визначення головних стратегій поведінки суб'єктів освітнього простору; характер комунікацій в закладі вищої освіти тощо.

Зазначимо, безпосередньо у соціально-реабілітаційній практиці у роботі з людиною з особливими освітніми потребами, можна обирати певний (за вибором) діагностичний комплекс, який визначає структурно-функціональний тип; визначає її соціально-реабілітаційний діагноз; соціальні паспорти тощо.

Зазначимо, на базі діагностики та моніторингу соціально-реабілітаційної практики формується її наступний етап – планування діяльності [37, с. 89]. Планування діяльності передбачає надання адресної допомоги суб'єктам освітнього процесу з залученням фахівців. Розробляється адресний план роботи з людиною з особливими освітніми потребами, спрямований на інтеграцію в середовище закладу вищої освіти та соціалізацію людини з особливими освітніми потребами. На основі зібраної інформації визначаються можливості взаємодії з установами в галузі соціальної підтримки, з громадськими організаціями, які захищають права людини з особливими освітніми потребами, установами дозвілевих практик; щодо створення клубів або асоціацій людей з особливими освітніми потребами в умовах закладів вищої освіти. Вважаємо за доцільне у змісті та структурі акцент зробити на тому, що у процесі реалізації соціально-реабілітаційних практик мають місце короточасні та довготривалі форми соціально-реабілітаційної підтримки людини з особливими освітніми потребами. До короточасних форм соціально-педагогічної підтримки відносяться кризова та проблемно-орієнтована. Кризова форма соціально-реабілітаційної підтримки є початковим етапом роботи людиною з особливими освітніми потребами, передбачає швидке реагування в кризовій ситуації. В межах проблемно-орієнтованої форми робота з людиною з особливими освітніми потребами відбувається над конкретною проблемою.

Як свідчать наукові публікації з теорії та практики соціальної роботи [35, 37, 40], довготривалі форми, зокрема, соціально-реабілітаційні практики будуються на психосоціальному підході. Взаємодія з людиною з особливими освітніми потребами заснована на одночасній зміні сімейної системи та її життєдіяльності в позитивному напрямку – виконання функцій соціокультурного розвитку та адаптації людини з особливими освітніми потребами [45, с. 61-62].

У межах сучасних соціально-реабілітаційних практик у роботі з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти достатньо ефективним є використання моделі соціально-реабілітаційного супроводу людини з особливими освітніми потребами в освітньому процесі.

Означена вище змістова та структурна характеристика різновекторних соціально-реабілітаційних практик логічно вмонтовується в модель цілісного та комплексного соціально-реабілітаційного супроводу людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти та включає структурно-організаційні та змістовно-процесуальні особливості цього процесу. Модель можна представити наступним чином (рис. 3):

Мотиваційний етап – забезпечення сприятливого соціально-психологічного клімату для здійснення процесу супроводу та формування у всіх учасників освітнього процесу мотивації до майбутньої діяльності. Від характеру взаємовідносин науково-педагогічні працівники-здобувачі вищої освіти залежить соціально-реабілітаційна робота. Тільки при створенні ресурсного середовища та погоджених дій усіх учасників освітнього процесу можлива реалізація ефективного процесу соціальної реабілітації. Мотиваційний етап багато в чому

залежить від особистих якостей та професіоналізму, наскільки переконливо викладена стратегія соціально-реабілітаційного супроводу.

Орієнтовний етап – визначення мети та змісту майбутньої діяльності, відпрацювання загального підходу, визначення ролей та професійних позицій щодо людини з особливими освітніми потребами, розподіл функціональних обов'язків між учасниками соціально-реабілітаційного супроводу.

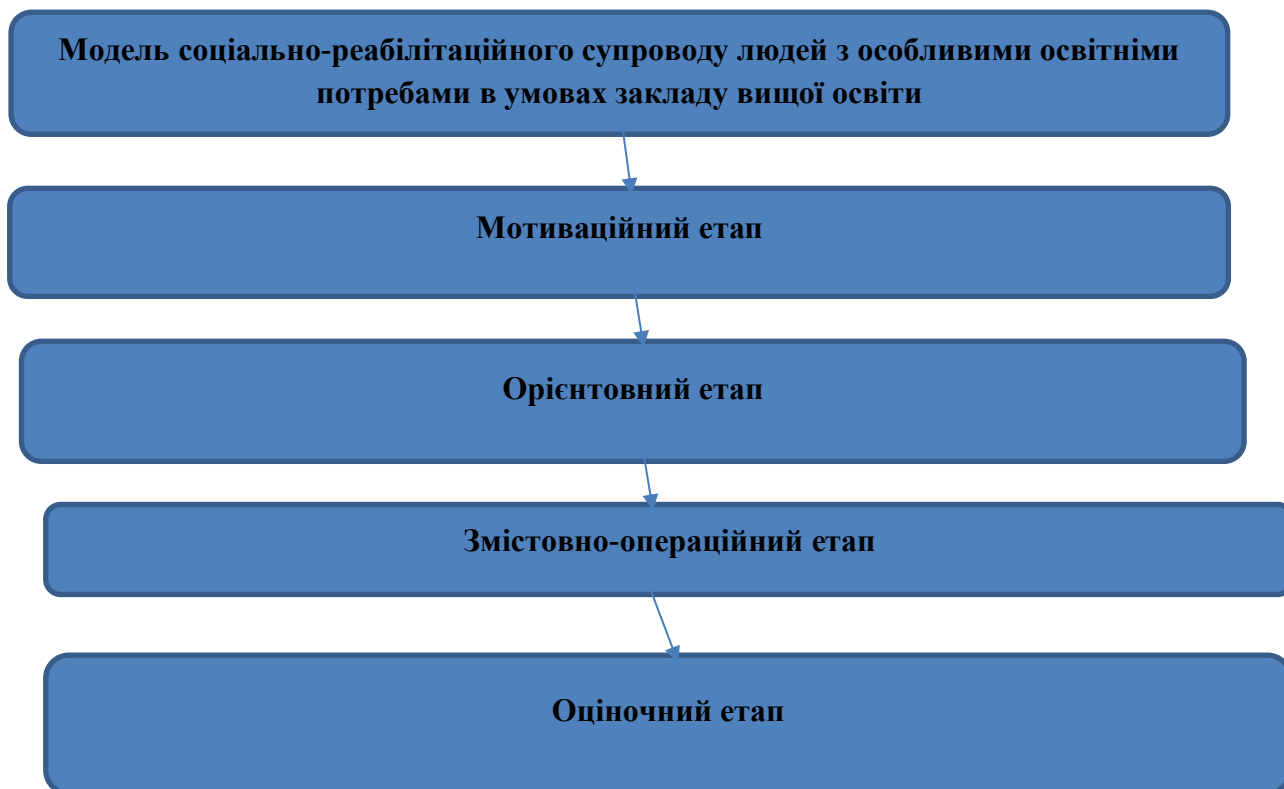


Рис. 3. Модель соціально-реабілітаційного супроводу людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти

На цьому етапі конкретизуються структурні елементи соціально-реабілітаційного супроводу (виявлення причин ускладнень, соціально-освітньої дезадаптації людини з особливими освітніми потребами; обґрунтування змісту соціально-реабілітаційної роботи та форм її реалізації; вибір способів організації цього процесу з урахуванням ресурсів людини з особливими освітніми потребами та можливостей, що беруть участь в реалізації соціально-реабілітаційного супроводу; з'ясовується думка суб'єктів освіти про проблеми людини з особливими освітніми потребами та очікувані результати). Соціально-реабілітаційний процес здійснюватиметься у реальній ситуації навчання людини з особливими освітніми потребами. Виробляється концепція соціально-реабілітаційного супроводу, визначаються вимоги до соціального середовища в умовах закладу вищої освіти. Змістовно-операційний етап – розробляються соціально-реабілітаційні програми на діагностичній основі стосовно людини з особливими освітніми потребами щодо реалізації конкретних завдань. Оціночний етап – включає підсумкову соціально-реабілітаційну діагностику, аналіз результатів усіма фахівцями, рефлексію. Враховується міра задоволеності людини з особливими освітніми потребами, їх побажання на майбутнє. Підведення підсумків може слугувати основою для подальшої роботи [49, с. 101-114].

Доцільно виокремити основні *напрями* соціально-реабілітаційного супроводу людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти в соціально-реабілітаційній практиці: соціально-реабілітаційна діагностика відхилень у психо-фізичному розвитку та виявлення потреб людини з особливими освітніми потребами в соціально-реабілітаційній

допомозі; індивідуальна, групова, фронтальна соціально-реабілітаційна робота; створення адекватного потребам людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти; складання індивідуальних та групових освітніх програм, орієнтованих на конкретну людину з особливими освітніми потребами з метою вирішення відповідних соціально-реабілітаційних завдань; соціально-реабілітаційна допомога людині з особливими освітніми потребами в гармонізації стосунків в закладі вищої освіти та оптимізації їх стану; фізична організація простору в закладі вищої освіти: освітній простір має бути доступним для усіх здобувачів вищої освіти, щоб кожна людина з особливими освітніми потребами мала можливість брати участь в освітньому процесі та при цьому взаємодіяти з іншими здобувачами вищої освіти [15, с. 65-67].

Отже, дослідження та аналіз соціально-реабілітаційних практик в освітньому процесі у роботі з людиною з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти дають підстави стверджувати, що нині існуючі соціально-реабілітаційні практики, без сумніву, дають відповіді на ряд викликів сьогодення. Проте, потребують подальшої модернізації та оптимізації, орієнтації на кращі вітчизняні та зарубіжні практики, а також використання іновацій у практичній діяльності соціально-педагогічної сфери.

Велику роль у формування толерантної орієнтації щодо людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти відіграє науково-педагогічний працівник. Від його поглядів, навичок професійної взаємодії та спілкування залежить подальший підхід до сприйняття здобувачами вищої освіти людини з особливими освітніми потребами. Здобувач вищої освіти переймає не тільки манеру поведінки, а й переконання, філософію життя науково-педагогічний працівник. Він має володіти навичками ненасильницького спілкування та толерантної взаємодії. В основі професійної діяльності необхідними є знання інструментів побудови ефективної комунікації гуманним шляхом. Особистий приклад та сприятливе соціальне оточення допомагають підтримувати ідею толерантності.

Культивування толерантних відносин в умовах закладу вищої освіти між здобувачами вищої освіти та науково-педагогічними працівниками сприяють визнанню різноманіття, а також формування умінь конструктивно усувати суперечності.

Формування толерантності – процес поступовий і складний, який проходить в декілька етапів [**Error! Reference source not found.**, с. 5-6] (рис.4).

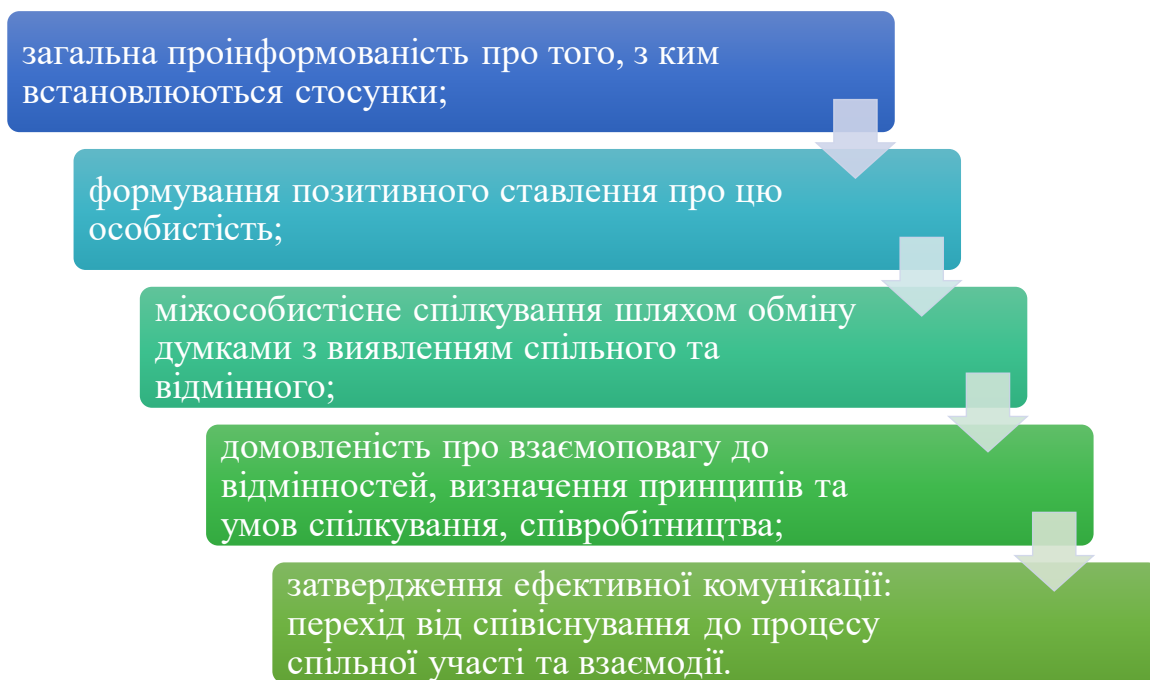


Рис. 4. Етапи формування толерантності

У закладах вищої освіти є необхідність злагодженої організації інклюзивного навчального курсу, оскільки інклюзивним робить колектив не просто присутність людини з особливими освітніми потребами, а задіяність її до спільної участі у житті навчального курсу.

Якщо людину з особливими освітніми потребами помістити в колектив без роботи над спільною взаємодією, то ніякого результату від впровадження інклюзії не буде. Як наслідок, можливі негативні наслідки.

За даними зарубіжних дослідників та практиків, основними поетапними напрямками формування у здобувачів вищої освіти толерантного ставлення до людини з особливими освітніми потребами є [Error! Reference source not found., с. 7].

Ефективним засобом формування толерантності у здобувачів вищої освіти до людини з особливими освітніми потребами є проведення тематичних занять, дискусій про відомих людей з особливими освітніми потребами. Одним з таких прикладів є розповідь «історії успіху» президента США Франкліна Рузвельта. Перегляд відео за участю відомих людей з особливими освітніми потребами допоможе зміцнити у здобувачів вищої освіти розуміння, що особистість здатна досягати вершин незважаючи на певні психофізичні обмеження.

Таким чином, мирне взаємовічливе існування у сучасному суспільстві вимагає від нас наявності толерантності як особистісної якості. Виховання толерантності до людини з особливими освітніми потребами – це довгий та нелегкий шлях, який має певні етапи та напрямки. Важливу роль у формуванні та набутті такої якості грає організація навчального процесу та внутрішня філософія науково-педагогічних працівників. Яскравим прикладом толерантної грамотності є знання вище представленого коректного понятійного апарату. Крім цього, обізнаність складовими ненасильницького спілкування допоможе побудувати доцільну та комунікацію уникаючи конфлікту.

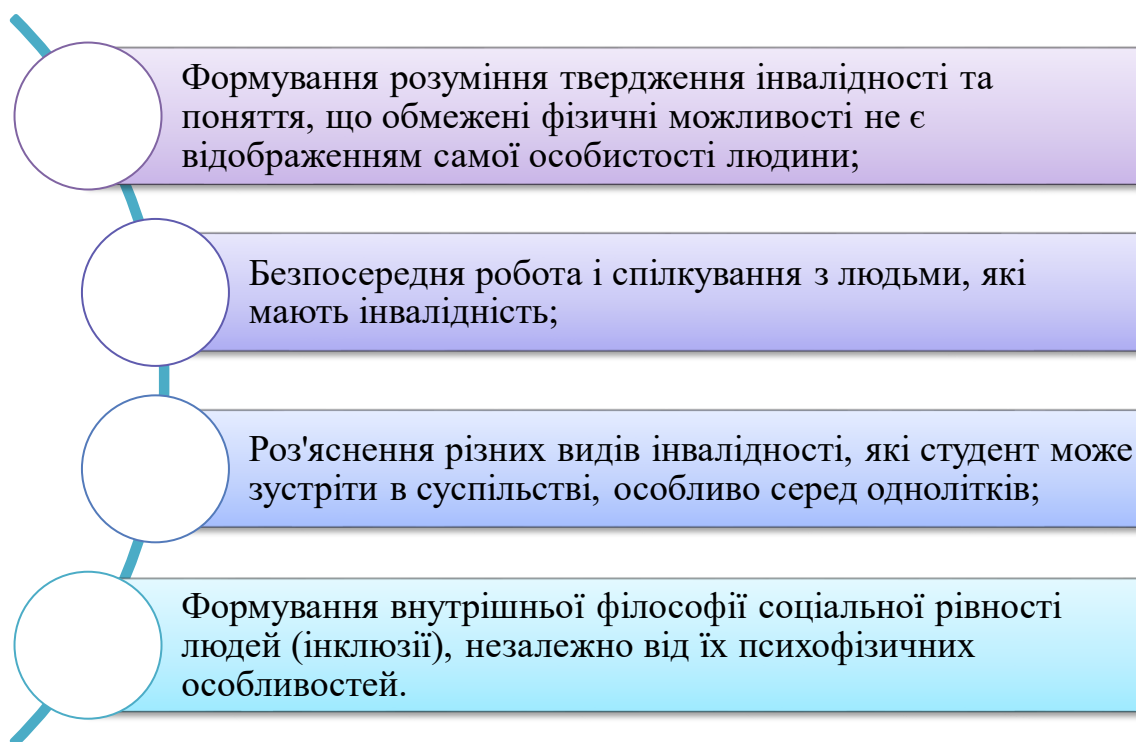


Рис. 5. Поетапні напрямки формування у здобувачів вищої освіти толерантного ставлення до людини з особливими освітніми потребами

Остання та найважливіша складова формування толерантного ставлення до людини з особливими освітніми потребами є впровадження інклюзії в умовах закладах вищої освіти. Основна ідея інклюзії полягає у навчанні та повному залученні всіх до навчального процесу,

незалежно від наявності тих чи інших індивідуальних відмінностей. Таким чином, ця закономірність має формувати в учня власні цінності, життєві орієнтири на принципах рівності та гуманності.

У 3 червня 2020 року затверджена Концепція розвитку інклюзивної освіти в рамках проекту «Університет рівних можливостей» Київським національним університетом імені Тараса Шевченка.

Завдання Концепції полягають у [5, с. 67]:

- ✓ Формуванні інклюзивного середовища Університету шляхом забезпечення рівних прав всіх суб'єктів освітнього середовища.

- ✓ Підвищенні рівня інклюзивної культури в Університеті шляхом формування соціальної, комунікативної толерантності (толерантної спільноти).

- ✓ Забезпеченні архітектурної, інформаційної, освітньої та соціальної доступності Університету.

- ✓ Продовженні впровадження інституційних змін, пов'язаних із забезпеченням інклюзивного навчання.

- ✓ Створенні матеріально-технічної бази, яка буде адаптована до людей з інвалідністю.

- ✓ Удосконаленні системи підвищення рівня кваліфікації науково-педагогічних працівників та їхньої підготовки науково-педагогічних кадрів до роботи в умовах інклюзивної освіти.

- ✓ Сприянні поширенню інклюзивних освітніх технологій.

Соціальна ідея даної Концепції розвитку інклюзивної освіти полягає у забезпечення права на якісну вищу освіту людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти.

У рамках проекту «Університет рівних можливостей» відбувається робота над двома напрямками [5, с. 67]:

1. Створення доступних архітектурних умов для людини з особливими освітніми потребами.

2. Створення інформативних ресурсів та проведення заходів, спрямованих на підвищення рівня толерантності до людини з особливими освітніми потребами серед студентської спільноти.

У рамках проекту реалізовано:

1. Визначено «Індекс інклюзивності» та забезпечена архітектурна доступність корпусів Університету та студентського містечка.

2. Розроблено порядок супроводу людини з особливими освітніми потребами та інших маломобільних груп населення.

3. Розроблено пам'ятку про правила комунікації із людьми з особливими освітніми потребами.

4. Проведено цикл теоретичних лекцій та практичних занять з інклюзії в освіті.

5. Створено інформаційне відео у форматі мультиплікаційного фільму з метою популяризації навчання у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка для осіб з особливими освітніми потребами.

Для комфортного навчання забезпечена архітектурна, інформаційна, освітня та соціальна доступність освітнього середовища та студмістечок.

Приміщення факультетів та інститутів облаштовано:

- ✓ пандусами для маломобільних людей;

- ✓ санвузлами для маломобільних людей;

- ✓ ліфтами для маломобільних людей;

- ✓ тактильними стрічками і полосами для людей з порушеннями зору;

- ✓ тактильними та направляючими плитками для людей з порушеннями зору;

- ✓ вказівниками зі шрифтом Брайля;

- ✓ паркувальними місцями для автомобілів.

Задля забезпечення соціальної та комунікативної толерантності у рамках проекту «Університет рівних можливостей» створено пам'ятку «Про правила комунікації із людьми з інвалідністю» [5, с. 67].

Пам'ятка має наступне наповнення:

1. Правила із комунікації з людьми із порушенням опорно-рухового апарату, на візках та з ДЦП;

2. Поради із супроводу людей на візку

3. Поради із комунікації та роботи з людьми з порушенням зору

4. Правила із супроводу незрячої людини

5. Поради при організації заходів

6. Правила надання першої допомоги при нападі епілепсії.

Важливою складовою толерантного освітнього середовища є формування єдиного понятійного апарату до людини з особливими освітніми потребами, тому у пам'ятці розміщений словник коректних висловлювань до людини з особливими освітніми потребами.

У рамках проекту «Університет рівних можливостей» проведено теоретично-практичні тренінги для заступників керівників навчальних підрозділів, представників студентського самоврядування та співробітників університету. Завдяки цим заходам учасники опанували теоретичні знання та практичні навички поведінки з людьми з порушенням зору, опорно-рухового апарату та слуху [5, с. 67].

Київський національний університет імені Тараса Шевченка один з перших університетів в Україні реалізує стратегію відкритого університету для людей з особливими освітніми потребами. Тому постійно впроваджує рішення, що полегшують навчання людям з особливими освітніми потребами.

Таким чином, Київський національний університет імені Тараса Шевченка реалізуючи стратегію доступного закладу для всіх його учасників та сприяючи удосконаленню освітнього процесу шляхом впровадження сучасних досягнень науки та практики у галузі освітньої інклюзії, позиціонує себе як лідер формування нової освітньої філософії рівних можливостей.

Нами було виокремлено чотири соціально-педагогічних складових толерантності до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти:



Рис. 6. Соціально-педагогічні складові толерантності до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти

Висновки

Таким чином, розглядаючи поняття «толерантність до людини з особливими освітніми потребами» в умовах закладу вищої освіти, варто виділити наступні соціально-педагогічні складові: комунікативна; юридична; соціально-психологічна; інформаційно-методична. Необхідним заходом забезпечення соціально-педагогічних складових є реалізація соціально-педагогічних умов формування толерантності до людини з особливими освітніми потребами в умовах закладу вищої освіти. Під умовами формування успішної толерантності до людини з особливими освітніми потребами ми розуміємо: формування толерантності у здобувачів вищої освіти та науково-педагогічних працівників закладу вищої освіти; адаптація закладів вищої освіти до умов інклюзії; формування толерантності в університетській спільноті; формування толерантності у людей з особливими освітніми потребами.

Толерантне відношення – здатність людини вступати з іншою людиною в плідну комунікацію на основі поваги, Х незалежно від особливостей тіла чи психіки. Офіційно засвідчено, що, відповідно Конвенції про права осіб з інвалідністю, Конституції України, Закону України «Про основи соціально захищеності осіб з інвалідністю в Україні», Закону України «Про освіту», Закону України «Про вищу освіту», людиною з особливими освітніми потребами є особа, яка володіє усіма правами та свободами здобувати освіту на рівні з усіма представниками закладу вищої освіти.

Література:

1. Байда Л. Ю. Тренінговий модуль «Міжвідомчий підхід у впровадженні інклюзивного навчання». Канад.-укр. проект «Інклюз. освіта для дітей з особливими потребами в Україні». К., 2013. 47 с.
2. Белоусова Н. В. Інклюзивний туризм у системі реабілітаційної географії: від теорії до практики: монографія. Нац. авіац. ун-т. Київ: Нац. авіац. ун-т. 2018. 343 с.
3. Бондар Т. І. Інклюзивна освіта в США та Канаді: тенденції розвитку: монографія. Черкас. нац. ун-т ім. Богдана Хмельницького. Черкаси. 2018. 511 с.
4. Васильєва-Халатникова М. О. Педагогічні умови та особливості організації соціокультурного середовища інклюзії у закладі загальної середньої освіти для дитини з інвалідністю. Advanced trends of the modern development of psychology and pedagogy in European countries: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba «Baltija Publishing». 2019. Р. 67-82.
5. Верховний Комісар ООН з прав людини (1960). Конвенція про боротьбу з дискримінацією в галузі освіти, [веб-сайт ООН]. Організація Об'єднаних Націй [1998, 10.12.98].
6. Давиденко Г. В. Інклюзія у вищих навчальних закладах Європейського Союзу: монографія. Нац. авіац. ун-т. Вінниця: Нілан. 2015. 313 с.
7. Давиденко Г. В. Умови впровадження інклюзивного навчання у вищих навчальних закладах Європейського Союзу (психолого-ментальний, соціальний та організаційний аспекти): навч. посіб. Вінниц. соц.-екон. ін-т Відкритого міжнар. ун-ту розвитку люднин «Україна».иВінниця: Нілан, 2015. 101 с.
8. Дікова-Фаворська О. М. Інклюзія в освіті: повсякденні практики та процедура оцінювання: монографія. Київ: Вид-во НПУ ім. М. П. Драгоманова. 2016. 416 с.
9. Диференційоване викладання в інклюзивному навчальному закладі: навчально-методичний посібник. За загальною редакцією Колупасової А. А. К. Видавнича група «А.С.К.». 2012. 124 с.
10. Добровіцька О. О. Підготовка майбутніх соціальних працівників до толерантної взаємодії в умовах інклюзивного середовища: автореф. дис. ... канд. пед. наук: 13.00.04. Держ. ВНЗ «Донбас. держ. пед. ун-т». Слов'янськ. 2019. 20 с.
11. Закон України «Про соціальні послуги» (від 17.01.2019 р. N 2671-VIII) // http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/TM062548.html.
12. Захарчук М. Є. Становлення та розвиток інклюзивної освіти у США: монографія. Нац. ун-т «Львів. Політехніка». Львів : Вид-во Львів. політехніки, 2014. 195 с.
13. Інклюзивний ресурсний центр: досвід проекту: метод. посіб. /Всеукр. фонд «Крок за кроком», Проект «Інклюзивна освіта: крок за кроком»; уклад.: Т. Д. Каменщук та ін.; під заг. ред. Н.З. Софій. Київ: Плеяди, 2015. 75 с
14. Інклюзивна освіта: теорія та практика: навч.-метод. посіб. С. П. Миронова та ін. Кам'янець-Поділ. нац. ун-т ім. Івана Огієнка. Кам'янець-Подільський. 2012. 191 с.

15. Інклюзивне навчання: організаційне, змістове та методичне забезпечення: навч.-метод. посіб. Миронова С. П. та ін. Кам'янець-Поділ. нац. ун-т ім. Івана Огієнка. Кам'янець-Подільський. К-ПНУ ім. І. Огієнка. 2015. 235 с.
16. Інклюзивне навчання осіб з інвалідністю у системі вищої освіти України: колект. Монографія. Давиденко Г. В. та ін. Вінниц. соц.-екон. ін-т Відкритого міжнар. ун-ту розвитку людини «Україна». Вінниця: Нілан. 2015. 138 с.
17. Інклюзивне навчання: основні принципи та дієві технології: колект. Монографія. О. І. Баланська та ін. Вінниц. соц.-екон. ін-т Відкрит. міжнар. ун-ту розвитку людини «Україна». Вінниця: ТВОРИ, 2018. 216 с.
18. Інклюзія в школі в оптичному дискурсі сьогодення: колект. Монографія. С. Г. Адирхаєв та ін.; за наук. ред. Н. В. Барна, С. Г. Адирхаєва; Держ. закл. шк. I-III ступенів № 168 Оболон. р-ну м. Києва, Відкрит. міжнар. ун-т розвитку людини «Україна». Київ : Університет «Україна». 2019. 498 с.
19. Казачінер О. С. Інклюзивна освіта в англomовних країнах: посібник. Харків: Основа, 2018. 79 с.
20. Кузава І. Б. Інклюзивна освіта дошкільників, які потребують корекції психофізичного розвитку: теорія та методика: монографія. Нац. пед. ун-т ім. М. П. Драгоманова. К.: Луцьк: Іванюк В. П., 2013. 291 с.
21. Колупаєва А. А. Інклюзивна освіта: реалії та перспективи: Монографія. К.: «Самміт – Книга». 2019. 272 с.
22. Лист МОН України 05.08.2019 №1/9-498 «Методичні рекомендації щодо організації навчання осіб з особливими потребами в закладах освіти в 2019-2020 н.р.» / <https://osvita-perechin.gov.ua/uploads/metod-rekomend-nav-ditej-z-OOP-06.08.2019.pdf>.
23. Лист МОН України 26.06.2019 №1/9-409 «Щодо організації інклюзивного навчання у закладах освіти у 2019 – 2020 н.р.» / https://osvita-perechin.gov.ua/uploads/1_9-409-sodo-organizacii-inkluzivnogo-navcanna-u-zakladah-osviti-u-2019-2020-n.-r.-pdf.
24. Лист МОН України від 31.08.2020 №1/9-495 «Щодо організації навчання осіб з особливими освітніми потребами у закладах загальної середньої освіти у 2020/2021 навчальному році» / https://osvita-perechin.gov.ua/uploads/luct_MONU_No_1_9-495-metodicni-rekomendacii-inkluzia.pdf.
25. Любімова А. В. Впровадження інклюзивної освіти. Управлінський аспект. Київ: Шкільний світ. 2018. 141 с.
26. Лучко Ю. І. Соціальна адаптація студентів з обмеженими фізичними можливостями в умовах інклюзивного освітнього простору: монографія. ВНЗ «Відкр. міжнар. ун-т розвитку людини «Україна», Хмельниц. ін-т соц. технологій. Київ : ТАЛКОМ. 2019. 243 с.
27. Лупарт, Д., Веббер Ч. (2002). Шкільна реформа в Канаді: перехід від роздільних систем освіти до інклюзивних шкіл. *Exceptionality Education Canada*, 12 (2), 7-52.
28. Миронова С. П. Педагогіка інклюзивної освіти: навч.-метод. посібник. Кам'янець-Поділ. нац. ун-т ім. Івана Огієнка. Кам'янець-Подільський: Кам'янець-Поділ. нац. ун-т ім. Івана Огієнка. 2016. 163 с.
29. Миськів Л. І. Правові проблеми інклюзивної освіти в Україні : монографія. Харків: НікаНова. 2014. 454 с.
30. Ночовка В. І. Організація інклюзивного навчання у школі: практ. Матеріали. Київ: Шкільний світ. 2014. 126 с.
31. Пащенко О. В. Інклюзивна освіта в умовах професійно-технічного навчального закладу : навч.-метод. посіб. Нац. акад. пед. наук України, Ун-т менедж. освіти, Укр.-канад. проект «Децентралізація управління професійним навчанням в Україні». К.: Арт Економі. 2012. 183 с.
32. Піронкова О. Ф. Технології стигматизації та інклюзії як альтернативні соціальні практики взаємодії з психічнохворими в сучасному суспільстві: монографія. Харків: Око. 2016. 398 с.
33. Рассказова О. І. Теорія та практика розвитку соціальності учнів в умовах інклюзивної освіти: автореф. дис. ... д-ра пед. наук : 13.00.05. Держ. закл. «Луган. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка». Луганськ. 2014. 44 с.
34. Садова І. Інклюзія у закладах загальної середньої освіти України: тенденції розвитку : монографія. Дрогобич: Посвіт. 2020. 448 с.
35. Соціально-освітні домінанти професійної підготовки фахівців соціальної сфери та інклюзивної освіти = Social-educational dominants of specialist's professional preparation of social sphere and inclusive education: зб. матеріалів Всеукр. наук.-практ. Інтернет-конф., 23-24 жовт. 2019 р.:

- [зб. наук. ст.] / [уклад., заг. ред.: К. Петровська; наук. ред.: О. Гуренко]. Бердян. держ. пед. ун-т, Ф-т дошк., спец. та соц. освіти, Каф. соц. роботи та інклюз. освіти [та ін.]. Бердянськ: БДПУ. 2019. 274 с.
36. Таранченко О.М. Стратегія сучасного викладання: надання підтримки учням з особливими потребами в умовах інклюзивного навчання. Початкова школа. 2013. № 4. С. 51-55.
 37. Теоретико-методологічні засади впровадження інклюзії в закладах освіти: монографія, присвяч. 20-річчю заснування Хмельниц. ін-ту соц. технологій Ун-ту «Україна». М. Є. Чайковський та ін. Хмельниц. ін-т соц. технологій ВНЗ «Відкрит. міжнар. ун-т розвитку людини «Україна». Київ: Ун-т «Україна». 2019. 459 с.
 38. Удич З. І. Інклюзивна освіта. Практикум для студентів педагогічних спеціальностей: навч. посіб. Терноп. нац. пед. ун-т ім. Володимира Гнатюка, Ін-т педагогіки та психології, Каф. педагогіки та менеджменту освіти. Тернопіль: Прінт-офіс. 2016. 141 с.
 39. Чайковський М. Є. Особливості впровадження інклюзії у вищому навчальному закладі: навч. посіб. для студентів ВНЗ. Хмельниц. ін-т соц. технологій Відкритого міжнар. ун-ту розвитку людини «Україна». Хмельницький; Київ: Ун-т «Україна». 2015. 151 с.
 40. Чайковський М. Є. Соціально-педагогічна робота з молоддю з інвалідністю в інклюзивному освітньому просторі: навч.-метод. посіб. для студентів ВНЗ. Хмельн. ін-т соц. технологій, ВНЗ «Відкрит. міжнар. ун-т розвитку людини «Україна». Київ: ТАЛКОМ. 2018. 271 с.
 41. Чен Е., Херітейдж М. і Лі Джей. Визначення та моніторинг навчальних потреб учнів за допомогою технологічних засіб / Chen, E., Heritage, M., & Lee, J. (2005). Identifying and monitoring students' learning needs with technology. *Journal of Education for Students Placed at Risk*, 10. 309-332.
 42. Чернуха Н.М., Васильєва-Халатникова М.О., Співак Я.О., Токарчук Л.В. Інклюзивна освіта: міжнародний досвід та українські реалії // *Topical issues of pedagogy: Collective monograph*. Edizioni Magi, Roma, Italia. 2019. P. 60–83.
 43. Чуйко О. В. Місія і роль соціального педагога в розбудові освітнього середовища закладу освіти // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Соціальна робота*. Київ, 1 (5). 2019. С. 41-46.
 44. Шапаренко Г. В. Вступ до інклюзивної освіти: навч. посіб. Київ. ун-т ім. Бориса Грінченка, Ін-т післядиплом. пед. освіти. Київ: Київ. ун-т ім. Б. Грінченка. 2013. 39 с.
 45. Швед М. Основи інклюзивної освіти: підручник. Марія Швед; Укр. католический ун-т, Гуманітар. ф-т, Каф. заг. та соц. педагогіки. Львів: Вид-во Укр. католического ун-ту. 2015. 358 с.
 46. Шевців З. М. Основи інклюзивної педагогіки: підручник. Київ: Центр учб. літ. 2016. 247 с.
 47. Шнайдер В. І. Інклюзивна освіта: теоретико-методологічні, організаційні засади впровадження: навч.-метод. посіб. Хмельниц. обл. ін-т післядиплом. пед. освіти, Каф. педагогіки і психології. Хмельницький: ОППО, 2010. 176 с.
 48. ЮНЕСКО. (червень 1994 р.). Саламанкська декларація і рамки дій з освіти осіб з особливими потребами. Всесвітня конференція з освіти осіб з особливими потребами: доступ і якість, Саламанка, Іспанія / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_001-94#Text.
 49. Chernukha N., Vasyliieva-Khalatnykova M. Model of social and pedagogical support of children with disabilities in the educational process // *Relevant Issues of the Development of Science: Collective monograph*. San Antonio. 2020. P. 101-114.
 50. Efimova, S., & Sofiy, N. (2006). Inclusive education: The Step-by-Step program influencing children, teachers, parents and state policy in Ukraine. (Єфімова С., Софій Н. (2006) Інклюзивна освіта: результати реалізації програм Фонду «Крок за кроком» для дітей, вчителів, батьків та наслідки для державної політики в Україні) In R. Stake (Ed.). *Multiple case study analysis*. New York: The Guilford Press.
 51. Gargiulo R. M., Metcalf, D. Teaching in today's inclusive classrooms: a universal design for learning approach. Belmont: Wadsworth, Cengage Learning. 2013. pp. 40-42.
 52. Giangreco, M.F., Dennis, R., Cloninger, C., Edelman, S., Schattman (1993). «I've counted Jon»: Transformational experiences of teachers educating students with disabilities. *Exceptional Children*. 59 (4). p. 359-372.
 53. Loreman T. Inclusive education: Supporting diversity in the classroom. London and New York: Routledge. 2010. p. 226-227.

54. McGhie-Richmond, D., Underwood, K., Jordan, A. (2007). Developing Effective Instructional Strategies for Teaching in Inclusive classrooms. Exceptionality Education Canada. 17 (1/2). p. 27-52. [http: // canada-ukraine.org / Articles.htm](http://canada-ukraine.org / Articles.htm).
55. Peterson M. J. Inclusive teaching: The journey towards effective schools for all learners. Boston, MA: Pearson Education, Inc. 2010. p. 150-151.
56. Smith T.E. Teaching students with special needs in inclusive settings. Boston, MA: Pearson Education, Inc. 2008. p. 29-31.
57. Vaughn S., Bos C. S. Strategies for teaching students with learning and behavior problems. Upper Saddle River, NJ: Pearson Education, Inc., 2012. p. 71-72.

16. MEDICAL-PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS OF REHABILITATION IN OBSTETRICS: STUDY OF THE LEVEL OF PSYCHOLOGICAL READINESS FOR MATERNITY AND ITS INFLUENCE ON THE COURSE OF PREGNANCY

Nataliya Vladymyrova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНІ ТА СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ В АКУШЕРСТВІ: ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ПСИХОЛОГІЧНОЇ ГОТОВНОСТІ ДО МАТЕРИНСТВА ТА ЙОГО ВПЛИВУ НА ПРОТІКАННЯ ВАГІТНОСТІ

Наталія Владимірова

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Важливим компонентом здоров'я вагітної є стан психоемоційної сфери, як суб'єктивних процесів, що виникають в їх організмі. Дослідження психоемоційної сфери є важливою ланкою мультипрофесійного обстеження жінок, оскільки дозволяє на ранніх стадіях виявити схильність до соматизації процесу і ускладнень вагітності та необхідне для визначення ступеня психотизації, обґрунтування та розробки програм реабілітації вагітних. Дослідження проведені на клінічній базі кафедри Фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Наше дослідження, з одного боку, проведено в руслі психоаналітичної парадигми, за якою особистість дитини формується ще в перинатальний період, і мати серйозно впливає на розвиток дитини. А з іншого – в руслі гуманістичної психології, базовою категорією якої є категорія особистості. В межах даного дослідження психоаналітична та гуманістична парадигми не суперечать одна одній, а взаємодоповнюються і базуються на принципі розвитку та детермінізму, що вдало поєднується з особистісним підходом, на який ми спираємось, досліджуючи психологічну готовність до материнства як частину особистісної сфери жінки.

З метою вивчення психологічної готовності до материнства (ПГМ) було обстежено 75 жінок віком від 21 до 38 років в терміні вагітності від 20 до 37 тижнів.

Дослідження було проведено в кілька етапів. На першому етапі дослідження для з'ясування складових елементів конструкту психологічної готовності до материнства ми провели ряд групових бесід з вагітними жінками. В результаті такої роботи було отримано інформацію про коло інтересів вагітних, про рівень їх підготовки до вагітності, як інформаційної, так і психологічної, про питання та проблеми, що є для них актуальними. На цьому ж етапі на основі теоретичної концепції ми розробили анкету для експрес-діагностики рівня психологічної готовності до материнства.

Так, ми з'ясували, що найбільш актуальною темою є тема майбутніх пологів. Майже всі вагітні виражають страх перед невідомістю, що чекає їх під час пологів та у післяпологовий період. На другому місці – питання по догляду за новонародженою дитиною, особливо у період військового часу. Також є стійкий інтерес до психологічних особливостей виховання дитини.

Отже, на нашу думку, психологічна готовність до материнства – це складне особистісне утворення, що визначає всю поведінку особистості жінки по відношенню до себе як до

матері та до дитини як незалежного від неї суб'єкту. Психологічна готовність до материнства є специфічною спрямованістю жінки, що складається з певних потреб, інтересів, ідеалів, цінностей, переконань, установок та бажань.

На перше місце ми висунули *потреби*: потребу у взаємодії з дитиною, потребу у соціальному захисті та потребу в материнстві.

Потреба у взаємодії з об'єктом немовляти. Переживання жінки від взаємодії з дитиною є цінними самі по собі. Їх можна отримати як під час безпосереднього контакту, так і в процесі догляду, годування, виховання і т.д. Відсутність у матері переживання такого задоволення при взаємодії з дитиною можливо описати як “годування без любові”, як емоційно збіднена поведінка матері, холодна неемпатійна взаємодія. Задоволення матері від самої присутності дитини, контакту з її тілом, проявів активності забезпечує емоційну реакцію вагітної на кожний рух і наповнює емоціями всі її дії, визначає стиль торкань до дитини, а також орієнтацію на результати власних дій та оцінку (підвищують зацікавленість матері, розвивають її компетентність). Потреба у взаємодії з дитиною є ведучою та генетично вихідною потребою материнської сфери. На її основі будуються інші потреби.

Потреба у соціальному захисті. Тут мова іде про сукупність потреб, що забезпечують годування, догляд, охорону дитини від зовнішньої загрози та від небезпечних наслідків її активності.

По відношенню до цих потреб мати потребує досвіду виконання усіх відповідних діяльностей, що формується в процесі взаємодії з власною матір'ю, спостереженням за взаємодією інших матерів з дітьми, своїм таким досвідом до появи власних дітей. Однак, є форми поведінки, які не можуть бути засвоєні в онтогенезі. Це грудне вигодовування та догляд за новонародженим. Для здійснення такої поведінки застосовується досвід з інших видів діяльності, що є характерним для інтелектуальної стадії розвитку психіки.

Охорона дитини пов'язана з двома типами поведінки матері. По-перше, вона намагається зберегти для себе об'єкт, носій гелю штату немовля. Перші реакції матері явно несуть характер “охорони свого об'єкту і лише пізніше переходять в охорону дитини, смислом якої стає підтримання її (дитини) власного стану. В турботу про дитину входять і елементи виховання. Навчання та виховання регулюються достатньо усвідомленими цілями матері. Хоча засоби, які використовує при цьому мати, стиль заборон та заохочень залежать від змісту ведучої для материнської сфери потреби. Також мають значення культурні та сімейні моделі та особистісні якості матері, що впливають на її поведінку при неспівпаданні цих моделей з її власним ставленням до дитини.

Потреба в материнстві – це найскладніший клас потреб матері. Він передбачає рефлексію своїх станів та прагнення до їх переживання в процесі взаємодії з дитиною, сімейні та культурні моделі материнства, власний досвід. За змістом клас потреб в материнстві – це потреба в переживаннях, що вже відомі за своїм досвідом або уявленням та виникають при взаємодії з дитиною та виконанні всіх материнських функцій.

Після потреб, в структурі психологічної готовності до материнства ми виділяємо *інтереси*: інтерес до дітей, інтерес до материнських функцій та пізнавальний інтерес. Інтерес до дітей – це емоційний тон, який набуває процес пізнання, в увазі до дитини. При високій психологічній готовності до материнства спостерігається стійкий інтерес до будь-якої активності дітей, особливо дітей молодшого віку.

Інтерес до материнських функцій – це пізнавальна орієнтація на зміст материнських функцій. При високій готовності жінка цікавиться змістом обов'язків матері та вважає їх цікавими та необтяжливими.

Пізнавальний інтерес – тут ми мали на увазі орієнтацію на інформацію про виховання дітей, про особливості перебігу вагітності, пологів, психічного та фізичного розвитку дитини. При високій готовності до материнства навіть досвідчена мати буде шукати нову сучасну інформацію про дитину.

При високій психологічній готовності до материнства жінка має сформувати для себе образ ідеальної матері та ідеальної дитини, які мають бути для неї дуже бажаними.

Також до структури психологічної готовності до материнства ми відносимо *цінність*, серед яких виділяємо цінність материнства та цінність дитини як суб'єкта (особистісно-орієнтоване ставлення до дитини). Цінність материнства – життєво важливе значення для жінки материнства. До цього компоненту належить і прийняття своєї матері як важливої постаті. Цінність дитини як суб'єкту – ставлення до дитини як до незалежної унікальної особистості.

Наступними ми виділяємо *переконання*, що виступають як світогляд особистості у формі впорядкованої системи поглядів на природу та суспільство в цілому та на необхідність і важливість народження дитини як головного призначення кожної жінки.

Поряд з переконаннями виділяється *установка* як готовність народити та виховати дитину.

І в кінці структури психологічної готовності до материнства ми виділяємо *бажання* мати дитину.

На другому етапі дослідження ми перевіряли надійність нашої методики за допомогою співставлення з відомими особистісними методиками. Так нами було обрано тест сенсожиттєвих орієнтацій для перевірки гіпотези про те, що при високому рівні психологічної готовності до материнства має бути внутрішній локус контролю та життя в теперішньому часі.

Тест смисложиттєвих орієнтацій є адаптованою версією тесту “Мета в житті” (Purpose-sp-Life Test, PIL) Джеймса Крам-бо та Леонарда Майоліка. Методику було розроблено на основі теорії прагнення до мети. “Мета в житті” автори визначають як переживання індивідом онтологічної значущості життя. Тест включає, поряд з загальним показником осмисленості життя, також п'ять субшкал, що відображають три конкретні смисложиттєві орієнтації та два аспекти локусу контролю.

Інтерпретація субшкал:

Цілі в житті. Наявність або відсутність в житті цілей в майбутньому, спрямованість та тимчасову перспективу. Низькі бали по цій шкалі будуть притаманні людині, що живе сьогоdnішнім або вчорашнім днем. Разом з тим високі бали по цій шкалі можуть характеризувати не лише цілеспрямовану людину, але й прожектора, плану якого не мають реального опору в теперішньому та не підкріплюються особистісною відповідальністю за їх реалізацію.

Процес життя або інтерес та емоційна насиченість життя. Зміст цієї шкали співпадає з відомою теорією про те, що єдиний смисл життя полягає в тому, щоб жити. Цей показник свідчить про те, чи сприймає сама вагітна жінка процес свого життя як цікавий, емоційно насичений та сповнений смислом. Високі бали по цій шкалі та низькі по інших будуть характеризувати гедоніста, що живе теперішнім днем. Низькі бали по цій шкалі – ознака незадоволеності своїм життям в теперішньому; при цьому, однак, їй можуть надавати повноцінний зміст пригадування про минуле або спрямованість на майбутнє.

Результативність життя або задоволеність самореалізацією. Бали по цій шкалі відображають оцінку пройденого відрізка життя, відчуття того, наскільки продуктивною осмисленою була прожита його частина. Високі бали по цій шкалі та низькі по інших будуть характеризувати людину, у якої все в минулому, але минуле здатне надати смисл залишкові життя. Низькі бали – незадоволеність прожитою частиною життя.

Локус контролю–я (Я – хазяїн життя). Високі бали відповідають уявленню про себе як про сильну особистість, що володіє достатньою свободою вибору, аби побудувати своє життя у відповідності зі своїми цілями та уявлення про її смисл. Низькі бали – невіра в свої сили контролювати події власного життя.

Локус контролю – життя або керованість життя. При високих балах – переконання в тому, що людині дано контролювати своє життя, вільно приймати рішення та втілювати їх в життя. Низькі бали – фаталізм, переконаність в тому, що життя людини непідвласне свідомому контролю, що свобода вибору ілюзорна, і беззмістовно будь-що загадувати на майбутнє.

При аналізі результатів тесту смисложиттєвих орієнтацій у обстежених жінок виявився зв'язок рівня психологічної готовності до материнства із субшкалою *Локус контролю-Я*, високі бали якої відповідають уявленню про себе як про сильну особистість, що володіє достатньою свободою вибору, щоб побудувати своє життя у відповідності із своїми цілями та уявленнями про смисл. Саме така орієнтація та життєва позиція є передумовою формування високого рівня психологічної готовності до материнства ($r = 0,5136$ при $p < 0,01$). Також спостерігається зворотна кореляція з субшкалою результативності життя або задоволеністю самореалізацією. Це свідчить про те, що жінки, що обернені в минуле та живуть спогадами, не можуть мати високого рівня психологічної готовності до материнства.

За результатами нашого дослідження психологічна готовність до материнства обумовлює перебіг вагітності (коефіцієнт кореляції рівня психологічної готовності до материнства у вагітних був ($r = -0,386$ при $p < 0,01$)).

Також ми перевірили рівень емпатії за допомогою методики “Самооцінка емпатійних здібностей”. Такий крок обумовлений тим, що ми припускаємо, що сенситивність та емпатійність позитивно впливають на психологічну готовність до материнства.

Емпатія – це здатність індивіда емоційно відкликатись на переживання іншого (будь то людина, тварина або предмет природи), розуміти їх переживання, переживаючи їх із знаком того емоційного стану, на який реагує суб'єкт. Визначають наступні механізми емпатії: зараження, ідентифікація, проєкція та інтроекція. Окремо виділяють і сенситивність, як особливий механізм емпатії. Сенситивність – це міжособистісна чутливість, що проявляється у сприйнятливості до психічного стану інших людей, їх особистісного складу, установкам, прагненням, а також у сприйнятливості специфіки міжособистісних стосунків, що складаються в конкретній групі.

Відомі дві основні функції емпатії: як детермінанта поведінки і як специфічна емоційна форма пізнання, об'єктом якого виступає людина.

І ми ще додамо три функції емпатії:

- 1) когнітивна (як найпростіша форма пізнавальної діяльності психіки людини);
- 2) емоційна (як найважливіша в ієрархічній структурі емпатії, без якої неможлива дійова емпатія, а когнітивна не буде відображати основну її сутність – співпереживання, співчуття, співдію);
- 3) дійова (не обов'язкова у всіх випадках взаємодії людей, без неї можливе існування двох інших форм емпатії, але вона є найвищою формою міжлюдських відносин).

Поряд з трьома формами емпатії виділяють два її види: співчуття та співпереживання, які, до речі, іноді також називають особливими формами емпатії

Співпереживання – це переживання суб'єктом тих же почуттів, які відчуває інший, через ототожнення з ним. При співпереживанні суб'єкт переносить на себе чужий емоційний стан та переживає почуття іншого ніби за себе, оскільки вони мають місце у минулому досвіді суб'єкта, якщо вони пов'язані з передбаченням ним подібної можливості для себе, особливо у найближчому майбутньому. Людина, яка співпереживає іншій, тим самим пізнає її глибше. Співпереживання – своєрідний довільний емоційний експеримент, який забезпечує краще розуміння іншого. Співчуття – це переживання суб'єктом через почуття іншого, які є іншими, відмінними почуттями. Суб'єкт переживає за іншого ніби “безкорисливо”, без співвідношення з собою.

Співчуваючи людині, особистість усвідомлює не лише знак та модальність, але й зміст свого переживання, та своє відношення до об'єкта емпатії, також і спосіб виходу із ситуації, яку вона спостерігає.

Розвинені емпатійні здібності свідчать про адекватний життєвий досвід та можливості самоконтролю по відношенню до явищ агресивності та ригідності. Методика “Самооцінка емпатійних здібностей” складається з 33 питань, на які необхідно відповісти “так” чи “ні”. Існують прямі та непрямі питання. За співпадання відповіді з ключем ставиться один бал. Результуюче значення обраховується за спеціальною формулою. Значення діапазонів – 20-30 балів, 31-45 і вище.

Наступним етапом було дослідження цінності самоактуалізації за допомогою Опитувальника Особистісної Орієнтації, тому що нам здається, що в основному високу психологічну готовність до материнства будуть мати самоактуалізовані жінки.

Також в нашому дослідженні ми застосували методику діагностики соціально-психологічної адаптації К. Роджерса та І.Р. Раймонда (СПА). При роботі з цією методикою ми зробили основний акцент на самоприйняття, прийняття інших та інтернальності. За нашою гіпотезою, жінки, що мають високу психологічну готовність до материнства, мають приймати себе в стані вагітності та ті зміни, що відбуваються з їх тілом.

Методика діагностики соціально-психологічної адаптації К. Роджерса та Р. Раймонда складається з 101 твердження про людину, її спосіб життя: переживання, думки, звички, стиль поведінки. Ці твердження завжди можна співвіднести з власним стилем життя. Вагітним пропонувалось ознайомитись з твердженням, приміривши його до своїх звичок, способу життя та оцінити, в якій мірі воно може їх стосуватись. Для цього пропонується шкала відповідей:

- "1" – це мене не стосується;
- "2" – сумніваюсь, що це можна віднести до мене;
- "3" – не рідко віднести до себе;
- "4" – це схоже на мене, але немає впевненості;
- "5" – це схоже на мене;
- "6" – це точно про мене.

Опитувальник складається з 6 інтегральних показників та шкали неправди і ескапізму (втечі від проблем). В свою чергу інтегральні показники поділяються на дві субшкали:

- "Адаптація" (А): адаптивність, дезадаптивність;
- "Само прийняття" (S): прийняття себе, неприйняття себе;
- "Прийняття інших" (L): прийняття інших, неприйняття інших;
- Емоційна комфортність" (Е): емоційний комфорт, емоційний дискомфорт
- "Інтернальність" (І): внутрішній локус, зовнішній локус;
- "Прагнення до домінування (D): домінування, відомість.

Проведені нами дослідження показали, що в тесті Соціально- психологічної адаптації К. Роджерса та І.Р. Раймонда (СПА) також проявився зв'язок між його субшкалами та рівнем психологічної готовності до материнства. Так, наприклад, шкала прийняття себе має зв'язок між рівнем психологічної готовності до материнства ($r_{xy} = 0,4411$ при $p < 0,01$). Це є показником того, що жінка, яка сприймає себе такою, якою є, приймає себе під час вагітності а це позитивно впливає на рівень психологічної готовності до материнства. Прийняття інших пов'язане з прийняттям своєї дитини, як самостійного суб'єкта, що також впливає на рівень психологічної готовності до материнства (ПГМ) ($r_{xy} = 0,6360$ при $p < 0,01$). За допомогою СПА ми перевіряли і зв'язок ПГМ з інтернальністю та екстернальністю (відповідно $r_{xy} = 0,5595$ при $p < 0,01$ та $r_{xy} = 0,4056$ при $p < 0,01$). Це означає, що жінки з екстернальним локусом контролю мають низький рівень ПГМ, а інтернальні жінки високо готові до материнства.

Останнім кроком на цьому етапі було дослідження зв'язку рівня особистісної тривожності (за Спілбергером) з рівнем психологічної готовності до материнства. Це обумовлено тим, що під час роботи з вагітними жінками ми помітили, що особистісна тривожність значно знижує психологічну готовність до материнства.

Відповідно концепції Спілбергера, необхідно розрізняти тривогу як стан особистості та тривожність як властивість особистості. Тривога – реакція на загрозу, реальну чи уявну, емоційний стан дифузного безоб'єктного страху, що характеризується невизначеним відчуттям загрози, на відміну від страху, який являє собою реакцію на певну небезпеку. Тривожність – індивідуальна психологічна особливість, що проявляється в підвищеній схильності переживати неспокій в різноманітних життєвих ситуаціях, в тому числі й тих, об'єктивні характеристики яких до цього не схиляють. З точки зору автора, існує можливість

виміру різниці між двома описаними видами психічних проявів, які позначаються A-state (тривога-стан) та A-trait (тривога-риса), тобто між часовими, змінними особливостями та відносно постійною схильністю. Розуміння тривоги в теорії Спілбергера визначається наступними положеннями:

1. Ситуації, що являють для людини певну загрозу, або особистісно значимі, викликають у неї стан тривоги. Суб'єктивно тривога переживається як неприємний емоційний стан різної інтенсивності;
2. Інтенсивність переживання тривоги пропорційна ступеню загрози або значущості причини переживань. Від цих факторів залежить тривалість переживань стану тривоги;
3. Високо тривожні індивіди сприймають ситуацію або обставини, які потенційно містять можливість невдачі або загрози, більш інтенсивно;
4. Ситуація тривоги супроводжується змінами в поведінці або ж мобілізує захисні механізми особистості. Стресові ситуації, що часто повторюються, призводять до вироблення типових механізмів захисту.

Тестування за Спілбергером показало наступні результати: виявилось, що серед обслідуваних вагітних високий рівень психологічної готовності до материнства був у 21%, середній рівень відповідно 47%, низький – у 32%.

Підсумовуючи дослідження психоемоційної сфери, можна зробити наступні висновки:

Психологічну готовність до материнства (ПГМ) можна визначити як складне особистісне утворення, що визначає всю поведінку особистості жінки по відношенню до себе як до майбутньої матері та до дитини як до незалежного від неї суб'єкту. До структури психологічної готовності до материнства входять специфічні потреби, інтереси, ідеали, цінності, переконання, установки та бажання.

Рівень психологічної готовності до материнства зростає під час вагітності і має зв'язок з інтернальністю ($r=0,5595$, $p<0,01$), емпатійністю ($r=0,6970$, $p<0,01$), цінністю самоактуалізації ($r=0,5709$, $p<0,01$), сенситивністю ($r=0,4760$, $p<0,01$), здатністю до близьких контактів ($r=0,5897$, $p<0,01$). Також існує зворотна залежність між рівнем психологічної готовності до материнства та рівнем тривожності ($r=-0,4372$, $p<0,05$).

Самоактуалізовані жінки мають високий рівень психологічної готовності до материнства, що проявляється у зв'язку таких характеристик само актуалізованої особистості з рівнем ПГМ як компетентність в часі ($r=0,6189$, $p<0,001$) та внутрішня орієнтація ($r=0,5040$, $p<0,01$). Виявляється зв'язок між прийняттям себе та рівнем психологічної готовності до материнства ($r=0,4411$, $p<0,05$) та між прийняттям інших і рівнем ПГМ ($r=0,6360$, $p<0,01$).

Методичні основи медико-психологічної реабілітації вагітних

Використання спеціальних опитувальників і тестів показало, що у вагітних рідко буває так зване гармонійне ставлення до стану свого здоров'я – для них характерні високі показники депресивності, іпохондрії і ригідності поведінки, високий індекс тривожності, а також низький рівень психологічної готовності до материнства. Тому вагітні, поряд з традиційними напрямками ведення вагітності, потребують і психологічної допомоги з урахуванням особистості – спеціальної психокорекції, спрямованої на зміну відношення до майбутніх пологів, до себе і свого оточення. Зниження якості життя, яке має місце у вагітних, особливо у теперішній турбулентний військовий час, вказує на доцільність використання методів її підвищення і вимагає комплексної реабілітації та мультипрофесійного підходу.

Медико-психологічна та соціальна реабілітація ґрунтується на аналізі найбільш конфліктних сторін життя вагітної, роз'яснення суті ситуації, що тривожить вагітну, та пошуку шляхів її ліквідації. Ми використовували раціональну психотерапію.

Раціональна психотерапія полягає в логічно обґрунтованому роз'ясненні можливих змін організму в період вагітності. З'ясовуються моменти, що обтяжують перебіг вагітності, даються рекомендації, як володіти своїми емоціями. Виявлені в ході клінічних спостережень і психодіагностичного обстеження особливості особистості вагітних жінок стали основою

для розробки оригінального комплексу психологічних і психотерапевтичних заходів для вагітних з різною патологією. Особливістю цього комплексу є не тільки використання вже традиційних засобів аутотренінгу, релаксаційної і мобілізуючої психотерапії, музикотерапії, а також проведення засобів спеціальної психологічної підтримки.

У комплексі цих заходів особлива увага приділялася роботі мультидисциплінарної команди у розробці індивідуального реабілітаційного плану, індивідуальному консультуванню, на основі якого розроблялась методика психокорекції, спрямована на усунення негативних установок, психологічну підготовку до пологів, на корекцію внутріособистосних або сімейних конфліктів, пов'язаних з очікуванням дитини.

Виявлені зміни у психоемоційному стані жінок дозволили визначити методи для ефективного проведення медико-психологічної реабілітації з метою покращення стану матері та плода. Розроблена медико-психологічна реабілітація входила до комплексної програми ведення вагітних та тривала 2 тижні. Мультидисциплінарна команда фахівців: лікар фізичної та реабілітаційної медицини, фізичний терапевт, лікар акушер-гінеколог, психолог, сестра медична з реабілітації для кожної вагітної складали індивідуальний план реабілітації

Заняття були спрямовані у 4 напрямках: мотиваційному, інформаційному, комунікативному й практичному. У рамках мотиваційного напрямку командою фахівців були визначені короткотривалі та довготривалі реабілітаційні цілі: усвідомити зміни під час вагітності та перебіг самих пологів, їхнє значення, своє відношення до них. Кожне заняття включає інформаційну частину, яка є необхідною на етапі підготовки до пологів. Комунікативний напрямок був спрямований на формування особливого типу спілкування матері з дитиною до народження. На цьому напрямку ми застосовували лінгвістичні аспекти, які впливають на свідому та підсвідому сферу.

У завдання практичного напрямку навчання входить формування у жінки програми практичних умінь. Це вміння зберегти свою психоемоційну рівновагу, а також навичку правильного дихання у різні періоди пологів. Заняття проводилися у першій половині дня, тривалість від 30 до 60 хвилин, дихальна гімнастика, методика релаксації та аутогенного тренування проводили під музику. Спеціально підібрані музичні твори активно впливали на слухову і зорову системи вагітної, на майбутній позитивний емоційний розвиток дитини.

Таким чином, вплив медико-психологічної реабілітації був спрямований так щоб, з одного боку, позбавити жінку нав'язливого страху, а з іншого привести її до усвідомлення того факту, що для успішного результату вагітності надзвичайно важливим є її позитивний настрій. У лінгвістичному аспекті поєднання двох зазначених методів впливу проявляється у використанні у мові реабілітолога мовних одиниць і структур, які належать як до свідомої, так і до несвідомої сфери. Отже, якщо в звичайній мові вживати тільки структури, типові для «мови» деякого глибинного рівня, то і буде активована мовна діяльність цього рівня. У ході заняття з вагітними жінками використовувалися структури, що належать до трьох рівнів усвідомленості: від найбільш високого, логічного рівня до рівня, на якому настає розслаблення і легка сонливість.

Клінічні дослідження впровадженого комплексу психологічної реабілітації

Було проаналізовано показники психологічного компоненту гестаційної домінанти (ПКГД) у 40 вагітних. До 1 – ї основної групи увійшли 22 жінок, які готувались до пологів за розробленою програмою реабілітації, до 2 – ї групи порівняння – 18 вагітних які не отримували допологову психологічну підготовку. Переважна кількість вагітних була у віці від 25 до 35 років, суттєвої різниці між пацієнтками за паритетом не встановлено. Проте у жінок 2-ї групи спостерігалась відмінність у соціальному статусі: вищий відсоток безробіття гірші побутові умови (таблиця 1). Це є причиною зростання психоемоційного напруження і фактором щодо емоційних, поведінкових та психічних порушень. Тривожність є проявом стресу, що проявляється переживанням особистої загрози, невдоволенням собою, майбутніми пологами.

Як соціальні стресові фактори, так і ускладнений перебіг вагітності можуть взаємозумовлювати і потенціювати дію один одного, запускаючи хибне коло розладів на всіх рівнях, за яких досить важко встановити і розірвати основні патогенні ланки.

Таблиця 1

Соціодемографічні показники вагітних досліджуваних груп

Показник	Значення показника в групах обстежених, абс.ч. (%)	
	1-а, (n=22)	2-а, (n=18)
Вік, роки	28,3±4,7	34,4±4,2
Першовагітні	18 (81,8)	14 (77,8)
Повторновагітні першороділлі	2 (9,1)	1 (5,5)
Повторновагітні повторнороділлі	2 (9,1)	3 (16,7)
Вища освіта	17 (77,3)	13 (72,2)
Середня, неповна вища освіта	5 (22,7)	5 (27,8)
Ннезадовільне матеріальне становище	1 (4,5)	2 (11,1)
Задовільні побутові умови	17 (77,3)	10 (55,5)
Ннезадовільні побутові умови	4 (18,2)	6 (33,4)

Проте пологи є стресовим фактором для жінки, який не може не впливати на її психологічний стан. Вивчення ПКГД у 2 групах спостереження проводилося нами за підрахунком балів, які відмічалися по кожному блоку: блок «А» – ставлення жінки до себе вагітної, блок «Б» – ставлення жінки до формуючої системи «мати-дитина», блок «В» – ставлення вагітної до того, як до неї ставляться оточуючі. Після виконання завдання відповідь вагітної переносили до таблиці, де відмічалась відповідна цифра. Якщо в результаті тестування обрано 7-9 балів, які отримані і належать одному із типів ПКГД, він враховується як визначений. ПКГД – це п'ять типів тверджень: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний та депресивний типи. Розподіл обстежених вагітних за типом ПКГД в залежності від виконання програми відображений у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники розподілу обстежених вагітних за типами ПКГД

Показники типів ПКГД	Значення показника в групах обстежених, (абс.ч., %)			
	1-а, (n=22)		2-а, (n=18)	
Оптимальний	14	(63,6)*	8	(44,4)**
Гіпогестогнозичний	3	(13,6)**	2	11,1
ейфоричний	2	9,1	2	11,1
тривожний	3	(13,7)*	5	(27,8)**
депресивний	-	-	1	5,6

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показників жінок 2-ї групи, (p<0,05);
- ** – різниця достовірна відносно показників жінок 1-ї групи, (p<0,05).

Аналізуючи дані таблиці 2, відмічено, що у жінок 1-ї групи, оптимальний тип ПКГД переважав, на відміну від жінок 2-ї групи, які не відвідували заняття допологової психологічної реабілітації. Вагітні 1-ї групи почали позитивно ставитися до материнства, незаперечним стає усвідомлення того, що зміни, які відбулися в її організмі, є цілком природними, тому оптимальний тип був вищим, ніж у вагітних 2-ї групи на 20 %.

Психологічна невідповідність жінки до материнства, складні взаємовідносини із соціальним середовищем, соціально-економічні труднощі створюють умови невизначеного, невпевненого ставлення до свого нового стану і призводять до формування гіпогностичного та ейфоричного типу ПКГД у вагітних 2-ї групи. Слід відмітити, що чим більший термін вагітності, тим показники цих типів ПКГД вищі. Так, у 1-й групі гіпогностичний тип ПКГД склав 13,6 %, ейфоричний тип 9,1 %, у 2-й групі 11,1 % та 11,1 %. Таким чином, у вагітних з ейфоричним ставленням до вагітності всі характеристики реакцій особи мають неадекватне ейфоричне забарвлення, спостерігається некритичне ставлення до можливих проблем, пов'язаних з подальшим материнством, у цих жінок диференційоване ставлення до рухів плода, часта поява ускладнень яка спостерігається до кінця вагітності.

Переживання майбутньої матері, перш за все, пов'язані з дитиною, при цьому стурбованість станом дитини у вагітних 2-ї групи мало тенденцію до зростання по мірі наближення до пологів, а також з аналізом чинників, які здатні викликати несприятливий вплив на відміну від вагітних, які отримували психологічну реабілітаційну підготовку. Особливо характерними переживання є для тривожних вагітних 2-ї групи: тривожний тип ПКГД відмічений у 13,7 % жінок 1-ї групи; у 2-ї групі – у 27,8 % випадків. Такі жінки прислухалися до розмов інших жінок, з тривогою вислуховували їх розповіді про спадкові хвороби, вади дітей, читали відповідну наукову та популярну літературу.

Таким чином, у вагітних 2-ї групи сформувалося тривожне фобічне ставлення до вагітності та майбутніх пологів, що супроводжується наступними рисами: емоціями тривоги, страхом, відчуттям неспокою; соматичний компонент виявляється за типом вираженого хворобливого стану; поведінкова активність у третьому триместрі вагітності визначається страхом за наслідки вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Незалежно від характеру психологічного стану, комплексна програма психологічної реабілітації яка була проведена у вагітних 1-ї групи з метою профілактики перинатальних ушкоджень, сприяла, як правило, фізіологічним пологам, їх діти отримали високу оцінку стану при народженні. Зокрема, застосування дихальної гімнастики, релаксації та аутогенного тренування з елементами лінгвістичних тверджень сприяють процесам адаптації до стресу, зменшується частота перинатальних наслідків перенесеного стресу.

Узагальнюючи результати досліджень щодо психоемоційної сфери вагітних, ми дійшли висновку, що гіпотеза стосовно психосоматичного походження акушерських ускладнень є досить обґрунтованою.

Психологічна допомога вагітним жінкам

Фізична та психоемоційна підготовка вагітних до пологів здійснюється із чітким додержанням дидактичних принципів: свідомості та активності тих, хто займаються, наочності, системності, послідовності у навчанні, поступовості наростань фізичних та психологічних навантажень, доступності у засвоєнні і виконанні. До занять по фізіопсихопрофілактичній підготовці до пологів вагітна приступає після огляду акушера-гінеколога, лікаря ФРМ, психолога. Заняття проводяться групами по 6-10 жінок та індивідуально з урахуванням терміну вагітності і стану здоров'я. Індивідуальні заняття призначаються вагітній, яка по психоемоційному стану і супутній патології не може відвідувати занять у групі.

Заняття бажано проводити в спеціально обладнаному кабінеті у чітко фіксований час з використанням таблиць, малюнків, муляжів, відеокaset прикладів з практики, із засвоєнням практичних навичок.

Приблизні теми теоретичних занять

1. Піклування держави про охорону материнства і дитинства. Юридичні права та пільги вагітної і матері, що годує.

2. Вплив нервової системи на розвиток і перебіг вагітності, усвідомлення материнства.

3. Пологи – природний фізіологічний процес. Підготовка організму до пологів, біомеханізм родів, виникнення родової діяльності.

4. Перший період пологів: перебіг I періоду пологів, прийоми знеболювання у пологах, поведінка вагітної в I періоді пологів.

5. Другий період пологів: період потуг, перебіг родового акту, значення акушерської допомоги у II періоді родів, народження дитини.

6. Третій період пологів: виділення посліду, стан жінки в перші години після родів. Практичні заняття: прийоми знеболювання в родах – закріплення практичних навичок, тренування у відновлюванні потуг (крім вагітних із загрозою переривання), вправи на розслаблення м'язів, глибоке дихання.

7. Стан породілі – перебіг післяпологового періоду.

8. Грудне вигодовування. Догляд за новонародженим.

Релаксація

Релаксація є ефективним методом у роботі з вагітними жінками. Досягається вона методом простих вправ, яких легко можна навчити жінку. Всі методики релаксації мають кілька загальних характеристик.

Ритмічне дихання. Більшість вправ починається з повільного глибокого вдиху. В міру розслаблення жінка починає споживати менше кисню, тому її подих стає більш поверхневим і сповільненим. Незважаючи на зміну частоти і глибини дихання, його ритм стає постійним. Таким чином, ритмічність дихання сама по собі є характерною рисою релаксації.

Зниження м'язового тону. Практично кожна вправа значно зменшує напруженість мускулатури.

Зміни рівня свідомості. Стан свідомості визначається імпульсами, що генерує мозок. Стан пильнування з хорошими (швидкими, живими) реакціями називається бета. Під час релаксації жінка переходить до рівня свідомості, названому альфа. У стані альфа, що є проміжним між свідомим і несвідомою, розумовий процес стає менш логічним, але більш асоціативним і творчим. Може бути порушене відчуття часу і свого тіла. З'являється здатність сконцентрувати увагу тільки на одній думці чи образі. Цим об'єктом може бути дихання, відчуття ділянки напруженості, або деякий образ, ідея чи проблема. Стан альфа і концентрація розумової діяльності, викликані релаксацією, обумовлюють велику образність мислення. Жінки рідко зважають перехід зі стану бета в стан альфа, однак відзначають велику швидкість і жвавість реакцій по закінченні релаксації і поверненні в стан бета. Клінічні спостереження показують, що релаксація має свої суто індивідуальні особливості, і тому не у кожній спостерігаються всі характерні риси цього психофізіологічного стану.

Положення тіла для релаксації. Релаксацію можна проводити сидячи, лежачи або напівлежачи. У кожному з цих положень тіло повинне добре спиратися на стілець, ліжко або кушетку. Необхідно, щоб у вихідному положенні тіло знаходилося в рівновазі. Якщо схрещені ноги, нахилена голова набік, задіяні в цьому групі м'язів напружуються через 10-20 хвилин. При цьому дискомфорт не дасть можливості перейти на альфа рівень свідомості.

Положення сидячи. Глибоко сісти на стілець і цілком обпертися на його спинку. Ступні ніг торкаються підлоги. Поставити ноги так, щоб вони не торкалися. Руки можуть вільно висіти з боків, чи лежати на підлокітниках крісла. Можна покласти кисті рук долонями вниз на стегна. Четвертий спосіб – кисті рук лежать на стегнах, а пальці вільно звисають між ногами.

Голова повинна бути на одній лінії з хребтом. Якщо зручно, можна тримати її прямо, можна трохи нахилити вперед або навіть опустити підборіддя на груди. Якщо обрали перше положення, то під час релаксації голова поступово може опуститися на груди. Це не страшно, оскільки голова залишається на одному рівні з хребтом. Завершити приготування потрібно розслабивши будь-який туго сидячий одяг.

Положення напівлежачи і лежачи. Тут зберігається більшість вимог до положення сидячи. Ноги на рівні плеч. Великі пальці ніг повинні дивитися трохи назовні. Руки лежать з

боків, не торкаючись тіла. Голова на одній лінії з хребтом. Можна лежати без подушки або підкласти під голову маленьку плоску подушку. Великі, високі подушки викликають напругу м'язів шиї і спини.

У такому положенні можна знаходитися стільки, скільки потрібно, не напружуючи жодну групу м'язів. Єдина проблема, яка виникає, – це те, що можна заснути. Якщо ж метою релаксації є засипання, тоді перевага віддається цьому положенню.

Методики релаксації

Повна релаксація

Тривалість цієї традиційної вправи 15 хвилин. Вона включає концентрацію уваги на різних частинах свого тіла, визначення в них ділянок напруженості мускулатури і заміщення її теплом і релаксацією.

Приклад застосування методики

Прийміть положення для релаксації. Сконцентруйте увагу на своєму диханні. Визначте, яке воно: швидке чи повільне, рівне чи нерівне, глибоке чи поверхневе. Тепер починайте сповільнювати дихання, вдихаючи до рівня пупка на рахунок чотири. Раз, два – вдихи, три, чотири – видихнули. Продовжуйте.

Сконцентруйте увагу на своєму обличчі, щелепах і шиї. Відзначте наявність напруженості в цих ділянках. Вдихайте в них тепло і релаксацію, видихайте з них напруженість.

Сконцентруйте увагу на плечах, передпліччях, кистях рук і пальцях. Відзначте наявність напруженості. Знову, вдихніть у них тепло і релаксацію, видихніть напруженість.

Сконцентруйте увагу на спині – від плечей до куприка. Відзначте де-небудь наявність напруженості чи скутості. Вдих – розслаблюємо спину. Видихаємо напруженість.

Якщо ви відчуваєте тепло – ви розслаблюєтеся.

Переходьте до грудної клітки і живота. Розслабте м'язи живота. Відзначте наявність напруженості чи скутості. Вдихніть тепло і релаксацію, видихніть напруженість.

Ви можете відчути легке поколювання в різних частинах тіла. Це означає, що ви розслаблюєтеся.

Тепер переходьте до області тазу і сідниць. Відзначте напруженість чи скутість у цих місцях. Вдихніть у них тепло і релаксацію, видихніть з них напруженість.

У вас може виникнути відчуття важкості, начебто ви глибоко занурилися в стілець чи ліжко. Ви можете почувати незвичайну легкість, начебто можете плисти на хмарі або сидите на квітці. І те і інше відчуття прекрасне, тому що свідчить про те, що ви розслаблюєтеся.

Переходьте до стегон, відзначте напруженість чи скутість у м'язах. Вдихніть тепло і видихніть напруженість.

Переходьте до колін, ікр, щиколоток і ступнів. Відзначте напруженість чи скутість. Вдихніть, розслаблюючи до самих кінчиків пальців. Видихніть напругу.

Насолодьтеся почуттям умиротворення, що ви відчуваєте. Коли ви готові до виходу зі стану релаксації, порахуйте до десяти, повільно відкрийте очі, поворухніть пальцями рук і ніг і потягніться, начебто ви прокидаєтесь.

Модифікована аутогенна релаксація

Релаксація досягається повторенням і самонавіянням ряду тверджень про різні функції організму. Приймаючи позу для релаксації, жінка повинна зробити повільний глибокий вдих, потім повільний видих.

При цьому потрібно повторювати фрази. Назвіть частину тіла на вдиху й опишіть своє почуття релаксації на видиху.

Потрібно повторювати кожен з наступних фраз чотири рази. Першу частину вимовляти на вдиху за 2-3 секунди. Затримати подих на 2-3 секунди. Потім вимовити продовження фрази на видиху за 2-3 секунди. Затримати подих на 2-3 секунди.

Вдих	Видих
1. Я.....	розслаблена
2. Мої руки і ноги.....	важкі і теплі
3. Моє серце б'ється	спокійно і ритмічно
4. Мій подих.....	вільний і легкий
5. Мій живіт	м'який і теплий
6. Моє чоло	прохолодне
7. Мій мозок.....	спокійний і відпочиває.

Методика заміщення одного кольору іншим

Цей метод використовує два види відчуттів – кінестетичне і візуальне. Місцям, у яких відчувається біль або напруженість, надається колір. Потім цей колір видихають, а на його місце вдихають біле світло.

Концепція білого світла – що загоює, заспокійливої енергії – застосовувалася народами Сходу протягом багатьох століть.

Методика заміщення одного кольору іншим особливо ефективна, коли вагітні відчувають втому або занепокоєння. Ця вправа знімає напруженість, заповнює енергію.

Приклад застосування методики

Прийміть положення для релаксації. Сконцентруйте увагу на подиху під час чотирьох повільних глибоких вдихів.

Визначте ділянки напруги, скутості чи хворобливості в тілі. Додайте кожній ділянці дискомфорту або напруженості перший колір, що прийшов у голову.

Тепер вдихніть чисте біле світло. Направте це світло в хворобливу напружену точку. Оточіть колір дискомфорту білим світлом. Видихніть колір дискомфорту і вдихніть на його місце біле світло. Продовжуйте вдихати біле світло і видихати колір дискомфорту.

Продовжуйте вдихати біле світло доти, поки усе ваше тіло не заповниться ним і ви не будете відчувати умиротворення, благополуччя і приплив енергії.

Методика релаксації за десять секунд

Ця коротка вправа може зменшити частоту пульсу і подиху. Дві вправи для релаксації потребують лише 10 секунд.

Приклад застосування методики

Очі відкриті, нижня щелепа опускається вниз, начебто ви збираєтеся позіхнути. Язик лежить за нижніми зубами. Повільно і ритмічно дихаєте ротом: вдих, видих, відпочинок. Не вимовляєте ніяких слів навіть думкою.

Друга вправа виконується сидячи або лежачи. Закрийте очі. Сконцентруйте увагу на малюсінькій уявлюваній зірочці, що знаходиться в 2-х см від кінчика вашого носа. Продовжуючи зосереджувати увагу на зірочці, зробіть чотири глибоких вдихи ротом. Ця коротка вправа вимагає великої концентрації уваги й особливо ефективна не тільки для релаксації, але і для розвантаження мозку.

Музика

Підходить будь-яка спокійна музика, однак найбільшою мірою сприяє релаксації класична, оскільки її ритми і гармонія часто сприймаються, як заспокійливі. Слухаючи класичну музику, жінки думкою відвертаються від своїх проблем і віддаються думкам про більш приємні речі.

Можна використовувати цілий ряд класичних добутків: Канон ре-мінор Пахельбеля, Концерт до-мажор для фортепіано № 21 Моцарта, багато творів Вівальді і Баха. Особливо хороший цикл Вівальді "Часи року", концерт для мандоліни, концерт барокко для гітари і шість концертів для флейти (опус 10), "Варіації Гольдберга" і шість концертів на теми Вівальді і Баха.

Ритми адажіо, лібретто цих творів Вівальді і Баха подібні ритму серця людини. Коли люди слухають ці твори, частота їхнього пульсу й інших біологічних ритмів прагне синхронізуватися з музичним ритмом. Особливо це справедливо для повільного, мінорного заспокійливого ритму лібретто. У результаті досягається більш глибока й ефективна релаксація. Так само прекрасно підходять для цих цілей і Soundscapes Хальперна. Це неквапливий набір звуків без якогось ритму, спеціально розроблений для того, щоб слухач розслабився, прийшов у стан рівноваги і настроївся на потрібну хвилю. Подібним чином діє і цілий ряд інших музичних творів. Музика може так само служити фоном акомпанементом для інших методів релаксації. Особливо гарні записані на магнітофон природні звуки, як: дзюркіт струмка, шум дощу, звук вітру, звуки моря.

Методика виходу з релаксації

Найпростіший і найбільш зручний спосіб закінчити вправу – повільно відкрити очі і потягнутися, начебто прокидаючись з глибокого сну. Потягування допомагає перейти з рівня свідомості альфа до рівня свідомості бета з більш живими швидкими реакціями. Існує думка, що краще смикнути за руку чи за ногу, однак, це більш різкий і менш приємний шлях, чніж потягування. Потягнувшись, рекомендується встати і трохи порухатися, щоб зовсім прокинутися.

Чим частіше вагітна буде розслаблюватися, тим легше і швидше вона зможе навчитися релаксації: релаксація стане умовним рефлексом. Її початком може служити лише уповільнення подиху, виконання 10-секундної вправи, уявне проголошення фрази "розслаблююся" або "почали".

Регулярна релаксація аж ніяк не означає щоденну релаксацію. Одного разу на тиждень досить для того, щоб виробився умовний рефлекс. При цьому не обов'язково використовувати той самий метод: який метод обере жінка залежить тільки від неї. Краще навчитися щонайменше двом методикам.

Протягом багатьох років вагітні жінки освоювали різні типи дихання і вправи по релаксації, щоб родити без транквілізаторів і знеболювання. Матері, що годують, можуть розслабитися перед лактацією, щоб збільшити приплив молока, а також почувати себе більш комфортно й одержувати задоволення від цього.

Релаксація корисна також і в післяпологовому періоді. Вона допомагає заспокоїтися, зняти напругу й утому, позбутися стресу.

Аутотренінг

Аутотренінг сприяє зменшенню глибоких стресів і напруження та збільшенню емоційної врівноваженості.

Особливістю проведення аутотренінгу з вагітними є навіювання виключення відчуття тяжкості в нижніх відділах тулубу і ногах. Обов'язково до схеми вводяться формули по розслабленню м'язів матки, поліпшенню кровопостачання, дихання та життєдіяльності плода, а також навіювання благоприємного результату вагітності та пологів.

Аутотренінг у вагітних проводять індивідуальним та груповим методами з урахуванням наявності акушерської та екстрагенітальної патології. Тривалість занять від 30 хв. до 45 хв., бажано провести не менше 10-12 занять.

Протипоказання для заняття аутотренінгом: виражена гіпотонія, погіршення слуху, загроза переривання вагітності.

Перед аутогенним тренуванням рекомендується обов'язково виконати комплекс фізичних вправ релаксаційної гімнастики, щоб вагітна чітко відчула різницю між напруженням і розслабленням м'язів і навчилася зберігати стан релаксації на протязі всього сеансу.

Приклад релаксаційної гімнастики, в основу якої покладено методику Е. Джекобсона, у нашій модифікації.

Завдання: тренування сприйняття ступеня статичного напруження м'язів і зняття його у відповідь на емоційний стрес.

Вирішальна роль – зусилля самого хворого.

Вихідне положення – лежачи або сидячи.

I ЕТАП

Починаємо черговий підготовчий сеанс гімнастики перед заняттям аутогенним тренуванням.

Закрити очі, увага на виконання вправи, виконати вправи на 3 рахунки – стискування, утримування, розслаблення.

ЧАСТИНА 1

1. Витягніть вперед руки.

Стисніть пальці, сильніше, ще сильніше. Максимально напружуйте кисті рук. Відчуваєте, як напружилася Ваше тіло? Зафіксуйте це положення!

І – розслабтеся, опустіть руки на коліна. Відчули розслаблення м'язів? Добре...

Виконайте цю вправу самостійно... Досить.

2. Зараз витягніть ноги уперед, пряміше... ще пряміше. М'язевим зусиллям притягніть пальці ніг на себе, сильніше, ще сильніше. Відчуваєте напруження? Поставте ноги у вихідне положення. І відчуйте розслаблення... Поглибте цей стан. Повторіть цю вправу самостійно. Добре.

Виконаємо дихальну вправу.

По моїй команді, не раніше, Ви зробите глибокий вдих. Повністю зосередьтесь на акті дихання. Відчуйте, як повітря розширює легені під час вдиху, як напружилися м'язи плечей, грудей, живота і як розслаблюються на видохи.

Почали!

Вдихніть глибоко!

Затримайте дихання!

Видихніть і розслабляйтесь ...

Повніше розслабтеся ...

Добре.

Виконаємо цю вправу ще раз. На вдиху подумки вимовити “я”, на видиху – “розслабляюся”.

Увага!

Глибоко вдихнути!

Затримайте дихання!

Зараз видихніть повітря і глибоко розслабтеся... Відчуйте це приємне відчуття. Оцініть його.

1. Ліва кисть – стискування у кулак, потім праворуч.

2. Ліктьовий суглоб.

3. Ліктьовий суглоб, кисть.

4. Кисть, суглоб ліктьовий, плечовий суглоб. Зліва, потім праворуч.

5. Згинання в гомілковостопному суглобі зліва, потім праворуч.

6. Згинання в колінному суглобі, п'ята сковзає по поверхні зліва, праворуч.

7. Виконуємо дихальну вправу, подумки вимовити на вдиху “я”, на видиху – “розслабляюся”.

ЧАСТИНА 2

Закрийте очі:

Зробимо ряд вправ з закритими очима.

1. Увага на ділянку лоба:

а) підняти брови – напружте, опустіть – розслабтеся.

б) брови усередину – напружте, і – скиньте напруження – розслабтеся.

2. Увага на круговий м'яз рота (рух уліво, вправо).

3. Увага на окові яблука:

а) відведіть уліво, вправо;

б) кругові рухи вліво, вправо.

4. Увага на язык та під'язикові м'язи.

Зробіть упор кінчиком язика в альвелярний відросток верхньої щелепи з напруженням.

І – скинути напруження, розслабтеся...

5. Увага на щоки.

Втягнути щоки.

І – скинути напруження, розслабтеся...

6.Зробіть глибокий вдих через ніс.

Видихніть ротом, “задути свічку”.

І – скинути напруження, розслабтеся...

7. Рухи голови: напружуючи, поверни вправо, вліво.

І – розслабтеся.

II ЕТАП

Звільнення від напруженості, що виникає від уявлених стресових ситуацій.

1. Читаємо дрібний шрифт і довгі рядки (напруження погляду).

2. Слідкувати за м'ячем, що прокочується повз Вас.

3. Слідкувати за телеграфними стовпами і будовами, наче ви б знаходилися у вагоні потягу, який рухається.

4. Піднімаємо важкий предмет на стіл.

5. Уявити напружену ситуацію – знайти тонічний образ.

III ЕТАП

Звільнення від напруженості, уявивши собі ситуацію повсякденного життя.

Після підготовчої релаксаційної гімнастики починаємо заняття аутогенним тренуванням.

Методика проведення аутогенного тренінгу

На початку аутогенне тренування здійснюється під керівництвом і при інструктажі лікаря-психотерапевта. Крім того, у комплекс 2-3 рази на день включаються регулярні самостійні заняття: вранці, після пробудження, і перед сном.

Заняття слід проводити без поспішності, не відчуваючи дискомфорту при перших невдачах, із спокійною впевненістю в успіх, методично, послідовно, із поступовим посиленням вимог до себе, із відчуттям, що робите необхідне і приємне. Необхідно пам'ятати, що метод розрахований на тих, хто бажає завзято і наполегливо лікуватися, хоче сам активно боротися з хворобливими симптомами і бажає отримати знаряддя для керування своєю нервовою системою.

Заняття аутогенним тренуванням можна розділити на слідуючі основні частини:

1-а частина – *вступна*: підготовка до занять – прийняття зручного положення (лежачи, сидячи в кріслі).

2-а частина – *основна*: досягти стану спокою і м'язевого розслаблення, приємного тепла, відчуття легкості, невагомості шляхом повторення формул самонавіювання.

3-я частина – *самонавіювання*: застосування лікувальних вправ і спеціальних формул самонавіювання.

4-а – *заклучна* частина: вихід із стану розслаблення або перехід у природний сон.

На перших заняттях особливо важливо навчити вагітну методиці правильного дихання і розслаблення всіх м'язів: обличчя, рук, ніг, тулуба.

При заняттях аутогенним тренуванням використовується сюжетна розгортка седативного характеру. Для цього використовується таблиця дії кольору Г. Філінга (таблиця 3) і К. Ауера.

Довгохвильова частина видимого спектру (найбільша довжина хвилі – у червоного кольору, потім у жовтого) діє збуджуюче (мобілізує, стимулює), а короткохвильова (починаючи з блакитного кольору – заспокоює або пригнічує).

З урахуванням клініко-психологічної спрямованості сюжетне розгорнення седативного характеру, що використовується у процесі групових занять, набуває такого вигляду (використовується на тлі стану релаксації): “Уявіть собі якнайяскравіше – теплий літній день..., блакитне-блакитне небо..., неяске літнє сонце..., ледве рожевіють по краях хмарки... Ви стоїте на рівному безкрайому полі..., теплої коричневої землі майже не видно – всюди м’яка зелена-зелена трава..., якнайяскравіше уявіть – зелена-зелена, до самого виднокраю..., неподалік від Вас зеленіє ліс..., крізь зелень, під ногами видні білі та рожеві квіти...”.

Таблиця 3

Дія кольору (за Г. Філінгом)

Колір	Локалізація		
	вгорі	бокові поверхні або перспектива	унизу
Червоний	Збуджує, мобілізує, надає еротогенну дію	Збуджує	Сприймається неприродньо. Може “обпалювати”
Рожевий	Відчуття легкості, щастя	Почуття ніжності	Часто асоціюється з нюхальними відчуттями
Жовтогарячий	Сприяє концентрації уваги	Відчуття тепла, сприяє релаксації	Ефект “піднесеності” і тепла, іноді сприймається неприродньо
Жовтий	Викликає приємні відчуття розрядки, відключення, сприяє релаксації	Збуджує, може викликати неприємні відчуття	Ефект “піднесеності”, іноді паріння
Зелений	Сприймається неприродньо	Заспокоює	Заспокоює, “охолоджує”, може надавати снотворну дію
Блакитний	Відчуття легкості, сприяє релаксації	“Охолоджує”, викликає відчуженість	“Охолоджує” (більш виражено, ніж зелений)
Синій	Викликає тривожність, неспокій	Відчуженість у групі і у відносинах “лікар-пацієнт”	Тривога, “холод”, відчуття безодні
Коричневий	Відчуття тяжкості, тиску (для посилення відчуття тяжкості використовувати не рекомендується)	Пригнічує, підсилює іпохондричну настроєність	Відчуття впевненості, твердості

Приклад психотерапевтичного сеансу для вагітних

Займіть зручне положення, постарайтесь максимально розслабитися.

Закрийте очі.

Слідкуйте за своїм диханням.

Дихання рівне, спокійне.

Всю Вашу увагу зосередьте на Вашому диханні, на бажанні розслабитися, відпочити, зміцнити своє здоров’я, свою нервову систему і здоров’я Вашої майбутньої дитини.

Приємна оточуюча обстановка, півморок, зручні крісла, тихо, не подразливо звучить музика і голос – все це сприяє Вашому розслабленню, спокою, відпочинку.

Ви вже з перших хвилин починаєте відчувати в своєму тілі легку приємну втому, млявість.

Уповільнюються думки, з'являються нові відчуття теплоти, легкої тяжкості, втоми і розслабленості у всьому тілі.
М'язи Вашого тіла все більше і більше розслаблюються.
Виникає бажання побільше знаходитися в такому стані.
Ви відпочиваєте, Ви розслаблюєтеся все більше і більше.
А зараз Ви приступаєте до ще більшого розслаблення окремих груп м'язів, органів та систем всього організму.
Дихання рівне, спокійне.
Рівне і спокійне серцебиття.
З'являється легке приємне відчуття теплоти в області лобу.
Всю свою увагу зверніть на цю легку теплоту у лобі.
Всю Вашу увагу сконцентруйте на цьому відчутті.
Пройде декілька моментів і відчуття теплоти, розслабленості почне розповсюджуватися на всі м'язи обличчя, шиї, плечей.
Відчуття теплоти і легкої приємної тяжкості, втоми з'явиться по м'язах спини, рук, грудної клітини, живота і ніг.
І ще через деякий час Ви перестанете відчувати своє тіло.
Це буде настільки приємно, що Вам захочеться знаходитися в такому стані якомога довше.
Спокій, затишок будуть оточувати Вас.
Ви будете відчувати найприємніше з усіх приємних відчуттів: розслабленість, спокій тиші.
Ви відпочиваєте.
Ваше дихання рівне, спокійне, жодних неприємних відчуттів і думок.
Загальний спокій, відпочинок і розслабленість.
М'язи Вашого обличчя розслаблені.
Ваше обличчя спокійне і красиве.
Легке відчуття теплоти розповсюджується з лоба на м'язи обличчя.
Ваші вії важчають, зплющуються щільніше.
Ще мить і Ви не зможете відкрити вії.
М'язи обличчя розслаблені.
Дихання рівне, спокійне.
Відчуття теплоти, розслабленості і спокою переходить на м'язи шиї, спини.
М'язи спини та шиї приємно зігріваються.
І розслаблюються все більше і більше.
Приємне відчуття теплоти, легкої тяжкості опускається на ваші плечі.
Теплота, розслабленість і відчуття тяжкості опускаються по плечах, передпліччях, наповнюються кисті.
Ваші руки стають теплими, важкими, м'якими і неслухняними.
Відчуття теплоти та розслабленості все більше і більше охоплює Ваші руки.
Немає ніякого бажання поворушити.
Зручне положення тіла.
Дихання рівне, спокійне.
Жодних неприємних відчуттів і думок. З кожним вдихом і видихом Ваше тіло все більше і більше занурюється у стан спокою, відпочинку.
Ваші руки повністю розслаблені.
Ваші руки відпочивають.
Відчуття спокою і теплоти опускається на грудну клітину, розливається по всій грудній клітині.
Приємне відчуття теплоти, спокою, радощів заповнює Вашу грудну клітину, наче Ви притискаєте до ваших грудей малюка.
Вам добре, приємно.
Ви відпочиваєте.
Дихання стає спокійнішим, рівним.

Від цих приємних відчуттів уповільнюється серцебиття.
Ваше серце працює рівно, спокійно, ритмічно.
Ви з кожною хвилиною все більше і більше занурюєтесь у стан розслабленості та спокою.
Приємний стан відпочинку, легкий стан дрімоти починає долати вас.
Теплота і розслабленість опускаються на м'язи живота, розслаблюють м'язи черевного пресу і ще більше розслаблюють м'язи спини.
Приємне відчуття теплоти огортає весь Ваш тулуб.
Спокій, теплота, розслабленість струменіє вздовж хребта, по м'язах черевного пресу.
М'язи живота і спини повністю розслаблюються.
У стані спокою та відпочинку включаються всі внутрішні органи: печінка, нирки, підшлункова залоза і шлунок і весь кишечник відпочивають.
Вони приємно теплі і розслаблені.
Ваш стан приємний для Вас, жодних неприємних думок і відчуттів.
Вся Ваша увага зосереджена на відчутті спокою, відпочинку, розслабленості.
Теплота, легка тяжкість, розслабленість переходять на стегна, гомілку і стопи.
Ваші ноги розслаблюються все більше і більше. Ви відчуваєте приплив теплоти і легкої важкості до ніг, відсутнє будь-яке бажання поворухнутися.
Приємне, зручне положення тіла.
Ви відпочиваєте.
Наростає відчуття повного спокою, нерухомості, м'якості і розслабленості.
Ці відчуття не лякають Вас.
Приємне відчуття відпочинку розслабленості, дрімоти все більше і більше охоплюють Вашу свідомість, Ваше тіло.
Ваше тіло повністю розслаблене.
Ви відпочиваєте.
Ви спокійні.
Жодних неприємних думок і відчуттів.
Ви цілком спокійні.
Ви відпочиваєте.
У ці хвилини душевного та фізичного спокою у Вашому організмі відбуваються процеси саморегуляції, самоочищення, нормалізації всіх внутрішніх процесів.
Відбуваються процеси енергетичної підзарядки кожної клітини Вашого організму, як і організму Вашого малюка.
Максимально відновлюють свої функції, відбувається її самоочищення.
Все непотрібне виводиться з Вашого організму.
Організм бореться із шкідливими речовинами, виводить їх, відновлює свою енергію і одночасно відпочиває.
Ви міцно пов'язані із своєю дитиною.
Ваші ілюзії, настрої передаються Вашому малюку, і Ви в свою чергу можете відчувати його активність і навіть його серцебиття, прислухайтеся до нього і Ви його почуєте.
Почуєте його, хоч поки що він беззвучно говорить з Вами, радіє і засмучується разом з Вами
Ваше здоров'я – це здоров'я Вашої дитини.
Ви розслаблені, ви спокійні, Ви відпочиваєте.
Вся Ваша увага зосереджена на приємному відпочинку, спокої і відчутті розслабленості.
А зараз декілька хвилин приємного відпочинку під легку музику, що не втомлює Вас, вслухайтеся в себе, постарайтеся у ці хвилини зрозуміти себе.
Пройшло декілька хвилин приємного відпочинку, спокою, розслабленості.
Ваші органи і системи, весь Ваш організм повністю відпочили, набралися нових сил, енергії, відновили свої функції.
Всі захворювання, хворобливі відчуття, які були до цього сеансу, повністю зникли.
Зараз Ви починаєте повертатися у повний стан бадьорості.
Після сеансу Ви відчуєте в собі приплив сил, енергії, бадьорості.

У Вас поліпшиться настрій, зникне роздратованість, з'явиться упевненість у власних силах.
Ви зможете значно спокійніше переносити всі неприємності, виходити з будь-яких складних та неприємних для Вас ситуацій і весь оточуючий світ буде дарувати Вам тепло, радість, усмішки і здоров'я.
Разом з Вами все це буде по праву належати Вашому малюку.
Через декілька хвилин Ви будете знов бадьорі, енергійні і красиві, як звичайно виглядають люди після приємного відпочинку.
Отже Ви поступово починаєте виходити із стану спокою та розслабленості.
Спочатку Ви відчуєте легке, приємне відчуття прохолоди в області стоп і гомілки.
Одночасно з цим відчуттям буде виникати і відчуття легкості.
Зникне млявість, розслабленість і втома з Вашого тіла.
Прохолода і легкість піднімаються по ваших ногах, стопи, гомілки і стегна звільнюються від відчуття тяжкості і теплоти, набувають колишньої сили, енергії, пружності і краси.
Ви вже можете вільно поворушити пальцями ніг.
Відчуття легкості і прохолоди витісняють теплоту і розслабленість із м'язів живота, спини.
Всі м'язи спини і живота втрачають розслабленість, яка була до цього, набувають колишньої пластичності, пружності і сили.
Ваші внутрішні органи після відпочинку працюють нормально.
Жодних неприємних відчуттів у тілі.
М'язи при цьому набувають колишньої пружності та сили.
Легкість та відчуття прохолоди з'являються в області грудної клітини.
Дихання стає більш глибоким, рівним, ритмічним.
Серцева м'яза, що відпочинула, працює ритмічно, спокійно, рівно.
Вас ніщо не турбує.
Легке приємне відчуття прохолоди, здоров'я, сили та енергії наповнює Ваше тіло.
Відновлюються функції всіх м'язів органів та систем.
Ваш організм поступово наповнюється відчуттям енергії, повертаючи вас у стан бадьорості.
Після сеансу у вас буде відмінний настрій.
Всі неприємності зникнуть.
Ви будете відчувати себе енергійними, бадьорими, красивими і впевненими у собі.
Ви знаходитеся у тому стані, яке ще не можна назвати бадьорим, але стан дрімоти і втомленості з кожною миттю відходить з Вашого організму.
Ваше тіло повертається до активного життя.
Приємне відчуття прохолоди витісняє теплоту, розслабленість з грудної клітини.
Дихання спокійне, рівне.
Рівне і спокійне серцебиття.
Теплота і розслабленість починають покидати Ваші руки.
Легке відчуття прохолоди виникає у пальцях рук, кистях.
Відчуття свіжості, прохолоди, сили та енергії починає наповнювати Ваші руки, заповнюючи від кінчиків пальців, виганяючи з рук розслабленість, спокій і теплоту.
Руки знов починають набувати булої сили, енергії, пружності і краси.
Теплота і розслабленість ідуть з м'язів спини, піднімаються все вище і вище.
Теплота покидає м'язи шиї, переходить на м'язи обличчя.
Все тіло з кожною хвилиною прокидається, зникають останні відчуття розслабленості.
Все тіло стає з кожною миттю все більш сильним, здоровим і міцним.
Відчуття прохолоди і легкості піднімаються з м'язів спини на шию, на м'язи обличчя.
М'язи обличчя знову набувають булої пластичності, краси, сили і чіткості.
Розглажуються складки і зморшки на обличчі, обличчя свіжої, енергійної, здорової людини, що відпочила.
Тепло лишається лише в області лоба і через декілька секунд зникне зовсім.
Разом з цим теплом підуть і останні відчуття розслабленості.
Ви поступово повернетесь у стан бадьорості.

Дихання стає більш глибоким, рівним.
 Зараз Ваш мозок включається до роботи.
 Він знов починає контролювати Ваші органи та системи.
 Через декілька хвилин Ви відчуєте в собі сили, енергію, бадьорість, здоров'я і повний спокій
 Жодних неприємних відчуттів і думок.
 Ви добре відпочили, Ви здорові.
 Через декілька миттєвостей Ви самостійно відкриєте очі, будете відчувати себе здоровими,
 впевненими, свіжими та енергійними.
 Ви добре відпочили. Ви здорові.

Висновки

Матеріали, що викладені у параграфі, є результатом нашої багаторічної наукової та практичної роботи.

Введення до схеми діагностичних обстежень вагітних методів дослідження рівня психологічної готовності до материнства дозволяє не тільки об'єктивізувати характеристику стану пацієнток та визначити ефективність лікувальних (реабілітаційних) програм, а і значною мірою забезпечує індивідуальний підхід до психокорекційної роботи.

Використання методів психологічної допомоги обумовлює покращання загального стану хворих, оптимізацію стрес-реактивності вагітних, поліпшення ставлення до стану свого здоров'я.

Критеріями ефективності застосування викладених принципів є зниження частоти ускладнень вагітності та пологів, покращання стану плода та новонародженого, зменшення кількості випадків загострення основного захворювання та переходу його на вищий ступінь, скорочення тривалості перебування в стаціонарі під час вагітності та у післяродовому періоді.

References:

1. Ayers S. Fear of childbirth, postnatal post-traumatic stress disorder and midwifery care. *Midwifery*. 2014; 30:145–8.
2. Howard LM, Molyneaux E., Dennis C-L., Rochat T., Stein A., Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014; 384:1775–88.
3. Aksoy AN, Ozkan H., Gundogdu G. Fear of childbirth in women with normal pregnancy evolution. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015; 42:179–834. Ternstrom E, Hildingsson I, Haines H, Rubertsson C. Higher prevalence of childbirth related fear in foreign born pregnant women – findings from a community sample in Sweden. *Midwifery*. 2015; 31:445–50.
4. Niemenen K, Malmquist A, Wijma B, Ryding E, Andersson G, Wijma K. Nulliparous pregnant women's narratives of imminent childbirth before and after internet-based cognitive behavioural therapy for severe fear of childbirth: a qualitative study. *BJOG*. 2015; 122:1259–65.
5. Matinnia N, Faisal I, Hanafiah Juni M, Herjar A, Moeini B, Osman Z. Fears related to pregnancy and childbirth among primigravidae who requested caesarean versus vaginal delivery in Iran. *Matern Child Health J*. 2015; 19:1121–30.
6. Coxon K, Homer CM, Bisits AM, Sandall JR, Bick D. Reconceptualising risk in childbirth. *Midwifery*. 2016; 38:1–5.
7. Wijma K., Wijma B., Zar M. Psychometric aspects of the W-DEQ; a new questionnaire for the measurement of fear of childbirth, *J. Psychosom. Obstet. Gynecol*. 19 (1998) 84–97.
8. O'Connell M, Leahy-Warren P, Khashan A, et al. Tocophobia - the new hysteria? *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2015; 25(6): 175–177, doi: 10.1016/j.ogrm.2015.03.002.
9. Christiaens W., Van De Velde S., Bracke P. Pregnant women's fear of childbirth in midwife- and obstetrician-led care in Belgium and the Netherlands: test of the medicalization hypothesis. *Women Health*. 2011; 51:220–39.
10. Coxon K., Homer CM., Bisits AM., Sandall JR., Bick D. Reconceptualising risk in childbirth. *Midwifery*. 2016; 38:1–5.

11. Urszula Sioma-Markowska. Causes and frequency of tocophobia - own experiences. *Ginekologia Polska* 2017, vol. 88, no. 5, 239–243 Copyright © 2017 Via Medica ISSN 0017–0011DOI: 10.5603/GP. a2017.0045
12. Gebuza G, Kaźmierczak M, Gierszewska M, et al. Lęk przed porodem w III trymestrze ciąży i jego powiązania ze stanem noworodka. (Fear of childbirth in the third trimester of pregnancy and its relationship with the state of newborn). *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. 2015; 21(1): 39–44.
13. Muldner-Nieckowski Ł, Cyranka K, Smiatek-Mazgaj B, et al. Psychotherapy for pregnant women with psychiatric disorders. *Psychiatria Polska*. 2015; 49: 49–56, doi: 10.12740/pp/31493.
14. Aksoy A.N., Ozkan H., Gundogdu G. Fear of childbirth in women with normal pregnancy evolution, *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2015; 42(2): 179–183.
15. Raisanen S., Lehto S.M., Nielsen H.S., Gissler M., Kramer M.R., Heinonen S. Fear of childbirth in nulliparous and multiparous women: a population-based analysis of all singleton births in Finland in 1997–2010, *BJOG*. 2014; 121(8): 965–970.
16. O'Connell M.A., Leahy-Warren P., Khashan A.S., Kenny L.C., O'Neill S.M. Worldwide prevalence of tocophobia in pregnant women: systematic review and meta-analysis, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(8): 907–920.
17. Pazzagli C., Laghezza L., Capurso M., Sommella C., Lelli F., Mazzeschi C. Antecedents and consequences of fear of childbirth in nulliparous and parous women, *Infant Ment. Health J.* 2015; 36(1): 62–74.
18. Klabbers G., Van Den Heuvel MMA, Bakel H., Vingerhoets A. Severe fear of childbirth: its features, assesment, prevalence, determinants, consequences and possible treatments, *Psihologijske Teme* 2016; 25(1): 107–127.
19. Handelzalts J.E., Becker G., Ahren M.P., Lurie S., Raz N., Tamir Z. et al., Personality, fear of childbirth and birth outcomes in nulliparous women, *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(5): 1055–1062.
20. Добряков В.И. Перинатальная психология. Перинатальная психология.: Питер; СПб.; 2010. ISBN 978-5-49807-191-6.
21. Enrico Calderania, Lisa Giardinellia, Silvia Scannerinia, Tocophobia in the DSM-5 era: Outcomes of a new cut-off analysis of the Wijma delivery expectancy/experience questionnaire based on clinical. Presentation. *Journal of Psychosomatic Research*. 2019; 116: 37–43.
22. M.A. O'Connell, P. Leahy-Warren, A.S. Khashan, L.C. Kenny, S.M. O'Neill, Worldwide prevalence of tocophobia in pregnant women: systematic review and meta-analysis, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(8): 907–920.

ANNOTATION

1. Svitlana Bazalytska. PATHOGENETIC AND MOLECULAR MECHANISMS DISORDERS OF SPERMATOGENESIS AND INITIATION OF TESTICULAR CARCINOGENESIS (LITERATURE REVIEW)

In this review, literature data on the study of precancerous changes in testicular tissue and molecular changes, as well as the influence of environmental factors that can initiate carcinogenesis, were analyzed and summarized for the future determination of early diagnosis of germ cell tumors of the testis and the development of preventive measures. The review also discusses the significant new changes presented in the Fourth Edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Urogenital Tumors, published in 2016, and modern concepts of the etiology and pathogenesis of these diseases.

Among the environmental factors that can initiate carcinogenesis, the most noteworthy are the biological effects of low doses of ionizing radiation, such as the effect of radiation-induced genome instability, which increases the risk of carcinogenesis, the "bystander effect", and chronic oxidative stress. Disruption of ubiquitin-proteasomal proteolysis, impaired molecular-level components of the blood-testis barrier (BTB), and impaired regulatory action of TGF- β on the cell cycle can play a crucial role in the pathogenesis of male infertility and the initiation of carcinogenesis in the testis. The effect of low doses of ionizing radiation as an additional etiological factor leads to changes in the structural, as well as molecular, components of the testis, including epigenetic changes, which can be characterized as environmental pathomorphosis, which leads to impaired spermatogenesis and increased risk of malignancy.

Summarizing the literature review data, we can state that patients with blocked spermatogenesis, in which atypical germ cell neoplasia in situ cells are detected in testicular tissue, constitute a group at increased risk of testicular carcinogenesis. The presence of additional etiological factors, such as chronic low doses of ionizing radiation, can initiate the progression of carcinogenesis in the testis.

Key words: germ cell tumors, germ cell neoplasia in situ, male infertility, ionizing radiation, ubiquitin-proteasomal proteolysis, blood-testis barrier, TGF- β .

2. Lidiia Butska. CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE APPLICATION OF PHYSICAL THERAPY AS A COMPONENT MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN COMBATANTS AFTER COMBAT CLOSED CRANIAL BRAIN INJURY (BRAIN CONTUSIONS)

Abstract. The section provides an analysis of scientific medical sources regarding modern views on the clinic, symptoms, classification, terminology, methods of treatment and physical therapy as a component multidisciplinary approach in combatants after combat closed cranial brain injury (brain contusions). The mechanisms and causes of the formation of closed cranial brain injury in men of working age considered in the article can become targets for the formation of multidisciplinary approaches to the complex, multidisciplinary rehabilitation process of treating men suffering from this type of pathology. The existing classification systems and modern rehabilitation approaches of closed cranial brain injury are analyzed.

Key words: combat craniocerebral injury; autonomic maintenance of activity; autonomic reactivity; closed craniocerebral injury; post-concussion syndrome; brain injury; combatants, physical therapy, massage, physiotherapy.

3. Svitlana Bychkova. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMBINED PATHOLOGY – THE KEY PATHOGENIETIC ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN DISEASE PROGRESSION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular diseases are considered as the leading causes of death and mortality in developed countries, the clinical significance of which increases progressively as far as the aging of population. In recent decades was formed COPD in a combination with metabolic syndrome (MS), which is another global disease of civilization and progress, which was a blend of overweight or obesity with hypertension, lipid and carbohydrate metabolism and diabetes. The clinical presentation of COPD progression among patients with MS symptoms unlike with separate COPD is characterized by heavier progression with growth of frequency of annual COPD exacerbations, respiratory function defects of the mixed type and myocardium remodeling with hypertrophy of the right and left heart. Patients with COPD combined with MS experience increasing of systematic inflammatory process activity in the form of concentration pro-inflammatory increasing (Interleukine - 1 β , TNF- α , Interleukine -6, Interleukine - 8) and deficit of anti-inflammatory (Interleukine -4) that is caused by production cytokines by excess of fatty tissue, and also cytokines synthesis activation in response to a hypoxia and inflammatory process in a bronchus- pulmonary system. Predictors of progressing and heavier COPD in combination with MS are such as the Forced vital capacity and Forced expiratory volume; indicators geometrical heart structures: the left atrium, right ventricle sizes in a systole and diastole, indicators of Interventricular septum thickness, Left ventricle back wall thickness, Left ventricle myocardial mass index and also serum concentration of the Circulating immune complexes of an medium and the small size and the level Interleukine -6, Interleukine -1, TNF- α , Interleukine -8 and CRP. To correct the main manifestations of dyslipidemia as a major component of MS has been successfully using the statins all over the world. The aim of current study was to determine the effect of atorvastatin on parameters of cellular and humoral immune system and the functional activity of immune cells in patients with COPD, combined with MS. The study involved 43 patients with stage I COPD and presence of the metabolic syndrome and 75 patients with stage II COPD and metabolic syndrome. All patients were evaluated by indicators of immune status, which included the tests of I and II levels as required by the Memorandum of WHO. We established the immune-corrective role of statins (atorvastatin) in the treatment of patients with COPD, combined with MS, which is the presence of anti-inflammatory action, reducing the symptoms of autoimmune disorders, reducing the relative content of activated lymphocyte subpopulations and elimination of imbalance of the immune complexes.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, immunity, cytokines, treatment.

4. Nadiia Chernukha. SOCIAL AND PEDAGOGICAL PRACTICES OF SOCIAL REHABILITATION IN UNITED TERRITORIAL COMMUNITIES

Social challenges and risks of Ukrainian society in the conditions of modern realities are updated. The vectors of practical actions in all spheres of human activity have been singled out. The main needs of a person for his socialization, and successful personal and professional self-realization are characterized. The importance of such a social institution as a community (united territorial community) is determined. Attention is focused on social work, which is a priority and indisputably in-demand vector in establishing and organizing decent life activities of citizens. Socio-pedagogical practices of social rehabilitation in united territorial communities are proposed. The effectiveness of socio-pedagogical rehabilitation practices in united territorial communities has been clarified.

Key words: vectors, challenges, community, united territorial community, social rehabilitation, social institutions, social and pedagogical practices.

5. Viktor Chernyak. MANUFACTURE AND CLINICAL APPLICATION OF AUTOLOGOUS STEM CELLS FOR TREATMENT OF CHRONIC LOWER-LIMB ISCHEMIA

Light's advances in previously studied Stobur cells of different movements coincide with the development of regenerative medicine in the context of the development of new methodological solutions to their development for clinical therapy of various pathological conditions. We have brought together the facts of a possible influx into the new structure and function of the blood vessels, deteriorated as a result of various pathological processes, close to the time of illness of the cardiovascular system. Critical terminal ischemia is the most important form of peripheral artery disease, increasing the manifestation of atherosclerosis and other vascular diseases, which includes blockage of the main main arteries, especially the lower terminals. To improve the results of treatment of these patients, it is necessary to develop new, more reliably effective methods of therapy, so in the beginning of 2016 the European Agency for Medicines announced autologous mononuclear cells Treatment of bone marrow with a medicinal method of advanced therapy with prescribed indications for increasing end perfusion/improving blood flow. Meta-analyses, based on clinical therapy and presented in the robot for the treatment of peripheral arterial disease, confirm a significantly greater chance of ending in the first stages after stagnation of the peripheral arteries.

Key words: chronic, ischemia, limb, therapy, critical, mesenchymal, autologous, stem, cells, neovascularization.

6. Iuliia Didkova. CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL, NEUROIMAGING AND HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF MIGRAINE STATUS AND APPROACHES TO ITS TREATMENT

50 patients with migraine complicated by migrainous status were examined, including 49 women and 1 man. The average age of the examined was 42.34 ± 11.63 years. 37 of the examined patients were diagnosed with migraine without aura, 37 of them were women (100%), 0 men, and 13 patients were diagnosed with migraine with aura, 12 of them were women (92.3%), men – 1 (7.7%). Among the examined patients with complicated forms of migraine, a high level of headache intensity was diagnosed on the VAS scale (68% among migraine sufferers, complicated by status migrainosus) and a marked loss of social adaptation on the MIDAS scale.

During the work, it was found that regardless of the type of migraine complicated by migraine status, the state of hemodynamics in the basin of the middle cerebral arteries and in the basilar artery significantly differs from those in the control group, indicating the failure of their compensation in the period between the attacks.

Based on data of neuroimaging examinations, characteristic formation of signs of minor nodal focuses of gliosis and formation of chronic disresorptive hydrocephaly were revealed.

During the study for the first time the correlation between the revealed changes in hemodynamic parameters in the period between attacks of migraine pain, focal changes of the brain substance and the presence of transient neurological symptoms during migraine status is shown.

In the case of an EEG mapping analysis in patients with migraine status, desynchronization was detected in the theta range, which intensified after rhythmic photostimulation and the predominance of the proportion of interhemisphere correlations in the alpha range. The revealed changes may indicate a violation of the relationship between the cerebral cortex and thalamic-limbic structures. Our study showed that the use of sodium solution of valproate in the treatment of status migrainosus in patients with different forms of migraine is statistically significantly and lead to reducing the degree of disability and daily activity after treatment.

Key words: status migrainosus, hemodynamic parameters, neuroimaging examinations, EEG mapping, sodium solution of valproate.

7. Sergey Dybkalyuk. BORDERLINE MENTAL DISORDERS IN CHILDREN 7-10 YEARS OLD (CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS)

The section provides a description of the main ultrasound, radiopaque and neuroimaging instrumental methods of investigation, which were fundamentally different from classical analogues in that they made it possible to register functionally dynamic snakes none that are in the main vessels permanently due to an orthopedic situation. Instrumental diagnostics of positional changes in the hemodynamic state of the spinal artery made it possible to identify etiopathogenetic connections between dynamic compression of the spinal artery and impaired function of the spinal artery 'lingual apparatus of the cervical ridge, is based on the reasonable localization, the nature of extravasal compression, which was the result of impaired function of the cystic The lingual apparatus of the cervical ridge and on its side was the cause of such damage.

Key words: degenerative-dystrophic disorders of the spine, spinal artery compression syndrome, instrumental diagnostic methods

8. Dmytro Kostenko. DEGENERATIVE-DYSTROPHIC LESIONS OF THE SPINE WITH COMPRESSION SYNDROME OF THE SPINAL ARTERY. DIAGNOSIS AND TREATMENT

The basic constructs and segments of a person's life activity are singled out, such as safety, safe behavior, safe environment, intercultural competence of the individual in a multicultural space, and social rehabilitation. The hardiness of the personality of students, has been updated. The conditions for successful socialization, life, and professional self-realization of students have been clarified. Attention is focused on social security, the structure of which includes psychological security, a safe educational environment, social rehabilitation, and intercultural competence in a multicultural world, which is actualized in the modern living space of every performance by social institutions of the functions of satisfying the needs, interests, and goals of the entire population of the country.

Key words: safety, safe educational environment, vectors, hardiness, intercultural competence, rehabilitation, social rehabilitation, students.

9. Olena Mialovytska. MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PEOPLE

To achieve the goals and objectives of the study, a comprehensive examination of 61 patients (38 men and 23 women) aged 18 to 44 years (mean age $36,5 \pm 3,73$ years) with a diagnosis of acute cerebrovascular accident by ischemic type. A control group of 29 patients aged 45 to 59 years (mean age $51,6 \pm 3,1$ years) (16 men and 13 women) with ischemic stroke was also involved. All patients, both main and control groups, underwent clinical-neurological, neuroimaging, instrumental and medical-genetic examination. The diagnosis of acute ischemic stroke was established according to World Health Organisation (WHO) criteria (clinical observation and verification by CT of the brain). Acute cerebrovascular disorders of the ischemic type in the carotid and vertebrobasilar basins were studied. Ischemic strokes were more often diagnosed in the middle cerebral artery basin, in 67,2% ($n = 41$), among them in the left MCA – 37,7% ($n = 23$) and in the right MCA – 29,5% ($n = 18$), acute ischemic stroke in the vertebrobasilar basin (VBB) was 32,8% ($n = 20$). We found that in ischemic stroke in young people there is a significant increase in the level of homocysteine in the blood: $16,75 \pm 0,86 \mu\text{mol/l}$ (average), at the same time, in the control group it was within normal limits: $8,46 \pm 0,82 \mu\text{mol/l}$, ($p < 0,01$). It was investigated that the highest degree of hyperhomocysteinemia was observed in the atherothrombotic subtype of acute ischemic

stroke $21.9 \pm 0.83 \mu\text{mol} / \text{l}$ ($p < 0.001$), in cardioembolic it was $11.6 \pm 0.9 \mu\text{mol} / \text{l}$, ($p < 0.001$), in the control group, this figure was within the normal range of $8.46 \pm 0.92 \mu\text{mol} / \text{l}$.

Correlations of clinical - hemodynamic, neuroimaging and genetic parameters in patients with ischemic stroke were determined. We studied the features of the clinical picture of ischemic stroke in young patients with gene polymorphism MTNFR (C677T), MTNFR (A1298C)), MTR (A2756G). We distributed the frequency of genotypes by the studied genes in young people with ischemic stroke and the control group. An increase in the development of ischemic brain lesions in the presence of polymorphic variants of CT in the MTNFR gene, AS in the MTNFR gene, GG in the MTR gene has been established.

Key words: ischemic stroke, young age, hyperhomocysteinemia, methionine synthase, methylenetetrahydrofolate reductase (MTNFR), allelic gene polymorphism.

10. Olena Oshyvalova. DETERMINATION OF PROSPECTIVE CLINICAL AND ORGANIZATIONAL APPROACHES TO THE IMPROVEMENT OF SECONDARY PREVENTION OF SKIN EPIDERMAL DYSPLASIA

Squamous cell skin cancer is the cause of most metastatic disease and death associated with non-melanoma skin cancer. Squamous cell skin cancer, intraepidermal carcinoma of the skin and actinic keratosis are pathogenetically related skin lesions that are part of the group of epidermal dysplasia of the skin (EDS). Timely diagnosis and the right treatment method, depending on the clinical symptoms of the disease, are the main measures of secondary prevention in EDS. The use of modern methods of diagnosis and treatment have increased the accuracy of early recognition, differential diagnosis of EDS, justification of the choice of medical intervention and further monitoring of patients. Optimization of clinical decision-making in the case of EDS, significantly improves the clinical and economic results of treatment of patients.

Key words: Epidermal Dysplasia of the Skin, secondary prevention, clinical and economic analysis, clinical decision-making algorithm.

11. Olha Ryabukha. TO THE PROBLEM OF STUDYING THE THYROID GLAND AT THE SYSTEM-SOMATIC LEVEL: INFLUENCE OF ORGANIC AND INORGANIC IODINE UNDER CONDITIONS OF POTENTIATED IODINE DEFICIENCY

The work considers a fragment of a conceptual three-level experimental study of the thyroid gland – the study of the organ's activity at the system-somatic level of the structural hierarchy under conditions of potentiated iodine deficiency in the diet. The concept of the gland's integration into the general structure of the body has been expanded. The dependence of the weekly weight gain in rats, parameters of the thyroid gland's mass coefficients and functionally related with it adrenal glands and liver on the chemical nature and amount of consumed iodine was established.

Information about the peculiarities of the organic and inorganic iodine effect in unfavorable conditions for the thyroid gland's activity has been deepened. A more intense effect of organic iodine on hormono-poiesis and metabolism of thyroid hormones when taking its increasing doses is indicated by a decrease in the mass coefficients of the thyroid and adrenal glands against the background of an increase in the mass coefficients of the liver. A sign of a weaker effect of inorganic iodine is slight changes in the mass coefficients of the thyroid and adrenal glands when taking low and moderate doses, and a tendency towards their normalization when taking a large dose. A comparison of weekly body weight gains when taking organic and inorganic iodine showed their relationship with the chemical nature and dose of consumed iodine and the duration of observation, which can logically be considered a sign of different stages of the body's adaptation to the correction of iodine deprivation. Confirmation of the assumption about the staged body's

adaptation to the intake of iodine can be considered the data that the lowest results of the final weighing were registered when consuming a moderate dose of iodine, regardless of its chemical nature.

Key words: thyroid gland, potentiated iodine deficiency, organic iodine, inorganic iodine, thyroid gland's mass, adrenal glands' mass, liver's mass, body weight.

12. Valentin Ryzhak. CYBERSQUATTING: CONCEPT, ESSENCE, HISTORY OF EMERGENCE AND PREVENTIVE METHODS OF PROTECTION AGAINST IT IN HEALTH PROTECTION

The section is dedicated to researching the realities and prospects of countering cybersquatting in Ukraine and the world. The concept and specific signs of cybersquatting as an illegal activity are defined, the historical and legal issue of the development of cybersquatting and its counteraction is analyzed, a classification of methods of protection against cybersquatting is developed, methods of protection against cybersquatting are analyzed and the peculiarities of their implementation in foreign countries and in Ukraine, the prospects for the development of preventive methods of protection are outlined from cybersquatting.

Key words: cybersquatting, domain name, registration, trademark, alternative dispute resolution, legal proceeding, preventive mechanisms, prospects.

13. Yanina Tkachenko. AUTOLOGOUS CORD BLOOD TRANSFUSION AS A NEW BIOTECHNOLOGICAL APPROACH IN NEONATAL CARDIAC SURGERY

This section of monograph is devoted to topical problems in child cardiosurgery – the development of methods for the exchange of donor blood for extracorporeal blood circulation, for autohemotransfusion as a more safe method of treatment. This work presents the mechanisms of the development of the immune system in neonates with congenital heart disease, which had autologous umbilical cord blood transfusing during the surgery, the fundamental role of the immune system in the pathogenesis of postoperative diseases. New methods for assessing patients after surgery, expanding the criteria for monitoring new markers of autologous umbilical cord blood, without compromising the immune system, under the hour of piece blood circulation in neonates, were presented born by critical congenital heart disease. The paragraph is recognized for a wide range of doctors: neonatologists, immunologists, pediatricians, cardiologists, cardiosurgeons, biologists.

Cord blood was used for CPB priming neonatal cardiac surgery in this study. The present research focuses on the mechanisms of autologous cord blood influence on the body of neonate. During the research we compared the effect of perioperative transfusion of autologous umbilical cord blood and donor's blood components on the immune system of the neonates operated for critical congenital heart disease. Our study shows that using autologous umbilical blood in open heart surgery maintains patient's resources and is beneficial for the neonate's immune system.

Key words: CHD, autologous umbilical cord blood, CPB, anti-Hsp60 antibodies, cytokines.

14. Hanna Varina. RESILIENCE IS A FACTOR IN A PERSON'S PSYCHOLOGICAL STABILITY WHEN FACED WITH CHALLENGES AND CHANGES

It was revealed that the term “resilience” in foreign literature is associated with an understanding of a person's ability to overcome difficulties in unfavorable life circumstances, the ability to maintain psychological balance during potentially dangerous situations. In domestic research, there is no unambiguous understanding of the phenomenon of resilience: some scientists

identify it with the concept of “vitality” and consider it as an innate personality quality, others consider it in the context of adaptation/maladaptation, and as a competence or skill, and as the ability to adequately meet and overcome unfavorable circumstances and challenges. The article reveals that the phenomenon of “resilience” is a category of human internal resources: a person’s ability for emotional self-regulation in stressful situations, the degree of physical, mental and psychological vitality. On the other hand, the concept of resilience organically integrates external factors that influence human behavior, in particular social ones. The author presents the results of an empirical study of the level of development of resilience of internally displaced persons as a result of military operations in Ukraine.

Key words: resilience, resilient behavior, psychological stability, vitality, emotional well-being, mental health, stress, psychotrauma, adaptability.

15. Maryna Vasylieva–Khalatnikova. SOCIAL REHABILITATION PRACTICES OF FORMING A TOLERANT ATTITUDE TOWARDS A PERSON WITH SPECIAL EDUCATIONAL NEEDS IN THE CONDITIONS OF AN INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION

An analysis of social rehabilitation practices of working with a person with special educational needs in the conditions of a higher education institution was carried out. The task of the institution of higher education regarding the formation of a tolerant attitude towards people with special educational needs is formulated, and the approaches to working with them are highlighted. The works of domestic and foreign scientists and practitioners who researched the problems of forming a tolerant attitude towards people with special educational needs were analyzed. Emphasis is placed on the social rehabilitation practices of forming a tolerant attitude towards a person with special educational needs in the conditions of a higher education institution (on the example of Taras Shevchenko Kyiv National University). The stages of forming a tolerant attitude towards a person with special educational needs in the conditions of a higher education institution are proposed.

Key words: social rehabilitation practice, person with special educational needs, tolerate, tolerant attitude, institution of higher education.

16. Nataliya Vladymyrova. MEDICAL-PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS OF REHABILITATION IN OBSTETRICS: STUDY OF THE LEVEL OF PSYCHOLOGICAL READINESS FOR MATERNITY AND ITS INFLUENCE ON THE COURSE OF PREGNANCY

Careful attitude to the health of a pregnant woman is an important feature of every civilized society, because such an attitude forms the basis for the formation of the health of the nation as a whole. Chronic stress, families and losses, forced changes in social environments, and which the expectant mother faces in the present wartime, can provoke an increase in the tone of the uterus, and as a result – premature birth with all possible social consequences. The neuropsychic and personal characteristics of pregnant women indicate an urgent need to involve special psychological and psychotherapeutic measures in the system of rehabilitation of pregnant women. Effective planning and implementation of such measures is impossible without an individual approach to the condition of pregnant women, the involvement of a multiprofessional team of specialists and evidence of the effectiveness of psychological rehabilitation methods.

Key words: pregnancy, psycho-emotional state, multiprofessional approach, psychological rehabilitation.

ABOUT THE AUTHORS

Svitlana Bazalytska –	D.Sc., Professor, State Institution "Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Lidiia Butska –	D.Sc., MD, Professor, Department of Internal Medicine, NSC "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine
Svitlana Bychkova –	PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine
Nadiia Chernukha –	D.Sc., Professor, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine
Viktor Cherniak–	D.Sc., Professor, Director of the University Clinic of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine
Iuliia Didkova –	PhD, Medical Centre «Madbud», Kyiv, Ukraine
Sergey Dybkalyuk –	D.Sc., Associate Professor, P.L. Shupik National University of Health of Ukraine of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Dmytro Kostenko –	PhD, Associate Professor, Educational and Scientific Institute of Philology of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine
Olena Mialovytska –	D.Sc., Professor, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine
Olena Oshyvalova –	D.Sc., Associate Professor, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine
Olha Ryabukha –	PhD, Professor, Lviv Medical University, Lviv, Ukraine
Valentin Ryzhak –	Master, Optimum Media OMD, Kyiv, Ukraine
Yanina Tkachenko –	PhD, Post-Doctoral Scientist, Center for Gene Therapy, The Abigail Wexner Research Institute, Nationwide Children's Hospital, USA
Hanna Varina –	Master, Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine
Maryna Vasylyeva-Khalatnykova –	PhD, Associate Professor, Department of Social Rehabilitation and Social Pedagogy, Kyiv National University named after Taras Shevchenko, Kyiv, Ukraine
Nataliya Vladymyrova –	D.Sc., Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

NOTES

[illegible]



978-83-969890-8-6