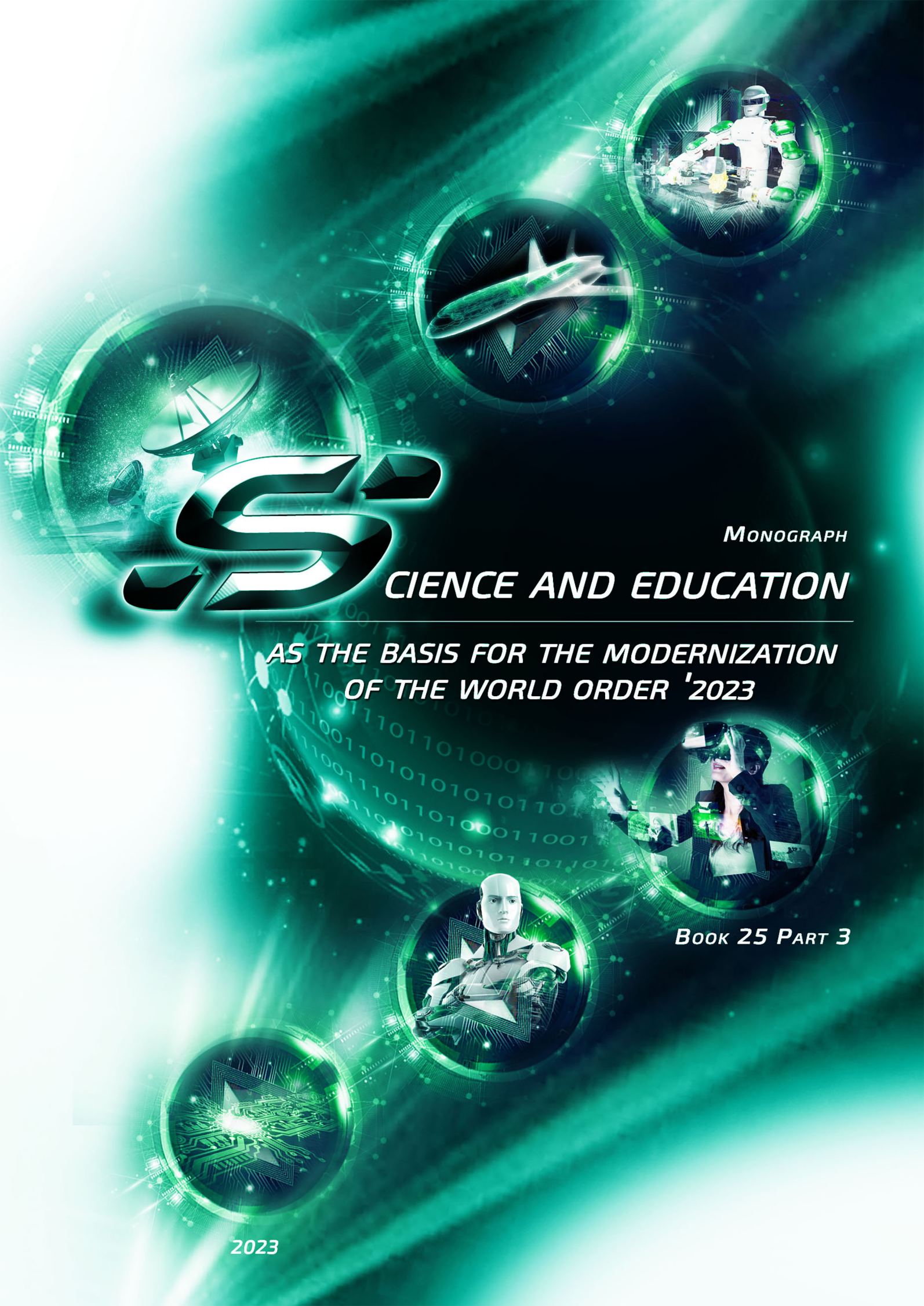


Monograph

Science and Education

as the basis for the modernization of the world order '2023

Book 25 Part 3

2023

SWorld
Germany

Mishchenko A., Davtian L.L., Knyazyeva M.V., Derpak Y.Y., Verbytska A.V. et al.

WISSENSCHAFT UND BILDUNG ALS BASIS FÜR DIE MODERNISIERUNG DER WELTORDNUNG

BILDUNG, GESCHICHTE, CHEMIE UND PHARMAZIE, MEDIZIN

SCIENCE AND EDUCATION AS THE BASIS FOR THE MODERNIZATION OF THE WORLD ORDER

EDUCATION, HISTORY, CHEMISTRY AND PHARMACEUTICALS, MEDICINE

Monographic series «European Science»
Book 25. Part 3.

In internationalen wissenschaftlich-geometrischen Datenbanken enthalten
Included in International scientometric databases

MONOGRAPHIE

MONOGRAPH

ScientificWorld-NetAkhatAV
Karlsruhe 2023

Authors:
Verbytska A.V. (1), Dyvnych H.A. (1), Verbytska A.V. (2),
Mishchenko A. (3), Chumak O.V. (4), Snizhynskyi S. (5), Prystupiuk L.O. (6),
Davtian L.L. (6), Knyazyeva M.V. (7), Dunaieva I.P. (8), Derpak Y.Y. (9),
Derpak K.Y. (9), Khrebtii H. (10)

Reviewers:

Bilous Oleksandr, Professor, Doctor of Sciences, V. N. Karazin Kharkiv National University (3)

Kadenyuk Olexander Stepanovich, Doctor of Historical Sciences, Professor, Podolsky Agricultural and Technical State University (4)

Drozdova A.O. Doctor of pharmaceutical science, professor, shupyk National Healthcare University of Ukraine (6)

Korytniuk R.S. Doctor of pharmaceutical science, professor, shupyk National Healthcare University of Ukraine (6)

Timoshenko Olga Pavlivna, Professor, Kharkiv Veterenary Academy (7)

Kravchun Pavlo, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology and pediatric endocrinology. Kharkiv National Medical University (8)

Shkilnyak Mykhailo, Doctor of Economic Sciences, Professor, Public and Personal Administration Department West Ukrainian National University Ternopil, (9)

Wissenschaft und Bildung als Basis für die Modernisierung der Weltordnung: Bildung, Geschichte, Chemie und Pharmazie, Medizin. Monografische Reihe «Europäische Wissenschaft». Buch 25. Teil 3. 2023.

Science and education as the basis for the modernization of the world order: Education, History, Chemistry and Pharmaceuticals, Medicine. Monographic series «European Science». Book 25. Part 3. 2023.

ISBN 978-3-98924-029-2

Published by:
ScientificWorld-NetAkhatAV
Lußstr. 13
76227 Karlsruhe, Germany
e-mail: *editor@promonograph.org*
site: https://desymp.promonograph.org

Copyright © Authors, 2023
Copyright © Drawing up & Design. ScientificWorld-NetAkhatAV, 2023

ÜBER DIE AUTOREN / ABOUT THE AUTHORS

1. *Verbytska Anna Viktorivna,* Candidate of Sciences in Public Administration, Associate Professor, Chernihiv Polytechnic National University - *Chapter 1 (co-authored)*
2. *Dyvnych Hanna Andriivna,* Candidate of Sciences in Public Administration, Associate Professor, Chernihiv Polytechnic National University - *Chapter 1 (co-authored)*
3. *Verbytska Anna Viktorivna,* Candidate of Sciences in Public Administration, Associate Professor, Chernihiv Polytechnic National University - *Chapter 2*
4. *Mishchenko Alla,* Doctor of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Taras Shevchenko National University of Kyiv - *Chapter 3*
5. *Chumak Oxana Victorivna,* graduate student, Eastern Ukrainian National University named after V. Dal - *Chapter 4*
6. *Snizhynskyi Serhii,* P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine - *Chapter 5*
7. *Prystupiuk L.O.,* graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals - *Chapter 6 (co-authored)*
8. *Davtian L.L.,* Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals - *Chapter 6 (co-authored)*
9. *Knyazyeva Maryna Vladyslavivna,* Doctor of Biological Sciences, Professor, Kharkiv National University by V.N.Karazin - *Chapter 7*
10. *Dunaieva Inna Pavlivna,* Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Kharkiv National Medical University - *Chapter 8*
11. *Derpak Yuriy Yu.,* Doctor of Medical Sciences, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine - *Chapter 9 (co-authored)*
12. *Derpak Kateryna Yu.,* West Ukrainian National University Ternopil - *Chapter 9 (co-authored)*
13. *Khrebtii Halyna,* Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Bukovinian State Medical University - *Chapter 10*

Inhalt / Content

CHAPTER 1
THE ROLE OF THE EDUCATIONAL COMPONENT IN THE DEVELOPMENT OF SOCIAL ENTREPRENEURSHIP AS A DETERMINANT OF THE REINTEGRATION OF MILITARY SERVICEMEN, VETERANS AND THEIR FAMILY MEMBERS: A PROJECT APPROACH TO STAKEHOLDER ENGAGEMENT
Introduction 7
1.1. Characteristics of project participants "Social entrepreneurship studies in communities of Chernihiv region affected by the military aggression of the RF" 9
1.2. Results of training on starting a social enterprise 10
1.3. Results of training on business planning and marketing strategy of a social enterprise 16
Conclusions 22

CHAPTER 2
STAKEHOLDER INTERACTION MECHANISMS IN SUPPORT OF VETERAN SOCIAL ENTREPRENEURSHIP AS A SOCIAL-ECONOMIC REINTEGRATION TOOL: INTERNATIONAL EXPERIENCE
Introduction 23
2.1. Veteran entrepreneurship as a significant component of the economy: the experience of the United States 24
2.2. Assistance in the development of the civilian career of veterans: Canadian experience 28
2.3. Emphasis on the importance of military experience as an employment advantage: the UK experience 30
2.4. Recognition of veterans in society: the Danish experience 32
2.5. The role of veteran organizations: the experience of Norway 33
Conclusions 34

CHAPTER 3
BLENDED LEARNING: OPPOTUNITY OR CHALLENGE
Introduction 35
3.1. Research issue 35
3.2. The use of digital media in class 36
3.3. Media supported teaching-learning process 39
3.4. Design of media-supported teaching 43
Conclusions 47

CHAPTER 4
HISTORIOGRAPHY AND METHODOLOGICAL FOUNDATIONS OF RESEARCH ON THE FORMATION OF GENDER CONSCIOUSNESS UKRAINIAN SOCIETY of the late XX-early XXI cent.
Introduction 49
4.1. Historiography of research on the formation of gender consciousness of Ukrainian society in the late XX-early XXI centuries 50
4.2. Methodological foundations of the study of the formation of gender consciousness of modern Ukrainian society..... 59
Conclusions 70

CHAPTER 5
TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE CREATION OF MEDICINES FOR TOPICAL APPLICATION……...71

CHAPTER 6
MEDICAL SOLUTION OF THE PROBLEM OF TREATMENT OF DIABETIC ULCERS THROUGH THE PRISM OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TOPICALLY ACTIVE DRUGS
Introduction 84
6.1. Prevalence of diabetes..... 85
6.2. The role of Hb1Ac control 86
6.3. Advantages of using gel dosage forms for the treatment of diabetic ulcers 88
Conclusions 93

CHAPTER 7
THE ROLE OF BIOCHEMISTRY IN THE SOLUTION OF SOME MEDICAL AND BIOLOGICAL PROBLEMS
Introduction 95
7.1. Пошук метаболічних критеріїв розриву АА в галузі вивчення хімічного складу сполучної тканини стінки аорти хворих, процесів перекисного окиснення та запалення..... 97
7.2. Пошук біохімічних критеріїв загрози розриву АА в галузі вивчення компонентів сполучної тканини в біологічних рідинах хворих та процесів фібринолізу..... 105
7.3. Пошук біохімічних критеріїв передопераційної (неоад'ювантної) поліхіміотерапії -НПХТ у хворих на рак яєчників III-IV стадій в сполученні з клінічними, морфологічними і УЗД- характеристиками..... 110
Conclusions 118

CHAPTER 8
ARTERIAL HYPERTENSION AND COMORBID CONDITIONS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY……..121

CHAPTER 9
FOREIGN EXPERIENCE IN THE IMPLEMENTATION OF THE STATE POLICY ON THE MODERNIZATION OF THE PRIMARY MEDICAL CARE SYSTEM……129

CHAPTER 10
PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION……..136

References 144

KAPITEL 1 / *CHAPTER 1* [1]
THE ROLE OF THE EDUCATIONAL COMPONENT IN THE DEVELOPMENT OF SOCIAL ENTREPRENEURSHIP AS A DETERMINANT OF THE REINTEGRATION OF MILITARY SERVICEMEN, VETERANS AND THEIR FAMILY MEMBERS: A PROJECT APPROACH TO STAKEHOLDER ENGAGEMENT

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-002

Introduction

The ideas of social entrepreneurship are born according to the "bottom-up" approach. Usually, they arise from the direct interaction of a specific person with a problem and an effort to find the ways to solve it – through reflection, study of experience, and the search for resources. In many cases, social entrepreneurs do not have access to large resources. They articulate goals and inspire others to make significant social changes, and are able to persuade those with resources and power. Social entrepreneurs take direct action to promote social change using business approaches [1, p. 12].

The activity of social enterprises became especially important in the conditions of the beginning of the war in the east of Ukraine as a tool for the economic integration of internally displaced persons and veterans of the ATO/JFO. In the conditions of a full-scale war and post-war reconstruction, the relevance of social entrepreneurship will only grow.

Social entrepreneurship in the member states of the European Union develops in various forms, having a regulatory basis. The experience of the member states of the European Union highlights the importance of the development of the ecosystem of social entrepreneurship with the involvement of state bodies, public and business sectors for obtaining long-term and sustainable results [2, p. 51].

Changes in the development of social entrepreneurship, which took place under the influence of martial law, indicate an increase in the number of opportunities for support in the initiation and development of social enterprises through the provision of grants. A valuable aspect of changes in the development of social entrepreneurship

[1]**Authors:** *Verbytska Anna Viktorivna, Dyvnych Hanna Andriivna*

under the influence of martial law occurred through the activation of the involvement of social entrepreneurs and their teams in solving social and humanitarian problems. Psychological support of social enterprise teams is relevant: increased self-efficacy, motivation, psychological resilience, leadership, communications will allow to use the reintegration potential of social entrepreneurship more effectively [3].

Social entrepreneurship is a vector for solving current social challenges of Ukrainian society that require quick and innovative solutions. The strategy for the reintegration of veterans should be aimed not only at separate individuals, but also at the formation of national security and the development of local potential. The process of reintegration can be effectively facilitated by the educational environment. An important role in the process of reintegration of veterans should be played by key stakeholders: the state, the public sector, business and education as a tool for raising awareness of social entrepreneurship, developing entrepreneurship skill and emotional intelligence, increasing motivation to create social enterprises by vulnerable segments of the population [4, p. 211].

An educational environment that creates conditions for a successful process of reintegration of veterans is favourable for the formation of professional competencies of veterans, thanks to which they will be competitive in the labour market [5].

In the following subsections, we will consider the case of the implementation of an educational training course on social entrepreneurship within the framework of the project "Social entrepreneurship studies in communities of Chernihiv region affected by the military aggression of the RF", implemented by the Agency for Regional Development of Chernihiv Region with the assistance of the United Nations Development Program (UNDP) in Ukraine with the financial support of the European Union, provided within the framework of the EU4 Recovery Project: Empowering Communities of Ukraine. Ten residents from seven communities of Chernihiv region (Pryluky, Nizhyn, Ivanivka, Mykhailo-Kotsiubynskyi, Ripky, Horodnia and Chernihiv) were selected to participate in the project; the priority right to participate was given to internally displaced persons, veterans and their family members.

1.1. Characteristics of project participants "Social entrepreneurship studies in communities of Chernihiv region affected by the military aggression of the RF"

The project "Social entrepreneurship studies in communities of Chernihiv region affected by the military aggression of the RF" was implemented by the Agency for Regional Development of Chernihiv Region with the assistance of the United Nations Development Program (UNDP) in Ukraine with the financial support of the European Union, provided within the framework of the EU4 Recovery Project: Empowering Communities of Ukraine. Ten residents from seven communities of Chernihiv region (Pryluky, Nizhyn, Ivanivka, Mykhailo-Kotsiubynskyi, Ripky, Horodnia and Chernihiv) were selected to participate in the project. The priority right to participate was given to internally displaced persons, veterans and their family members. The project involved an educational component (lectures, training courses, educational visits to social enterprises); accompanying and providing mentoring support to participants in the preparation of business plans of social enterprises; pitching – session and selection of projects of winners the of the competition for financing initiatives of social enterprises.

In this work, we will focus on the training component, which included 2 trainings: "How to start a social enterprise", "Marketing strategy and business planning in social entrepreneurship".

Fig. 1-2 show the characteristics of the training participants of the project "Social entrepreneurship studies in communities of Chernihiv region affected by the military aggression of the RF" based on the results of feedback questionnaires and registration forms filled out by 66 people. 56 women and 10 men took part in the training. Out of the total number of participants, 22 persons had experience in entrepreneurial activity; 21 persons – had experience in public activities.

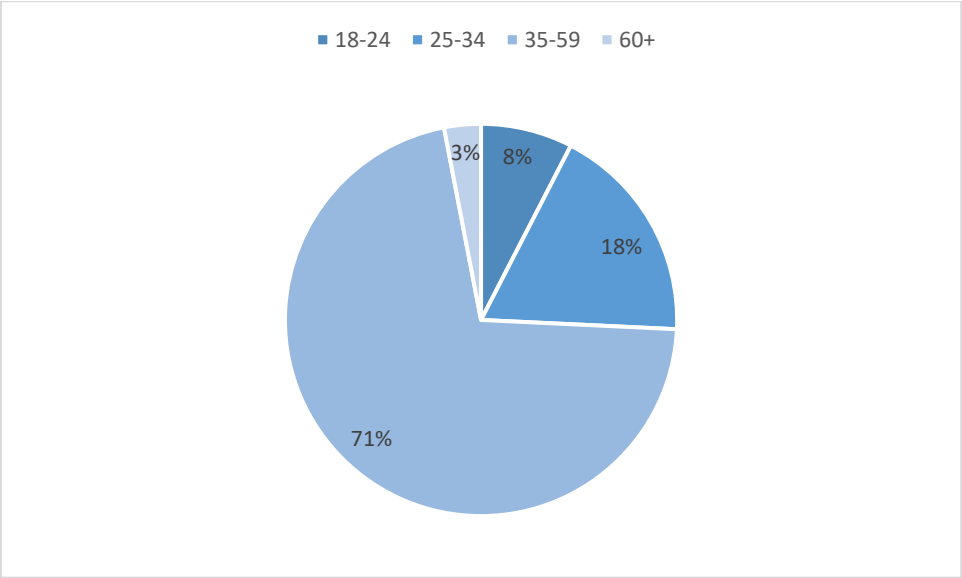


Fig. 1 - Age of participants in the "How to start a social enterprise" training

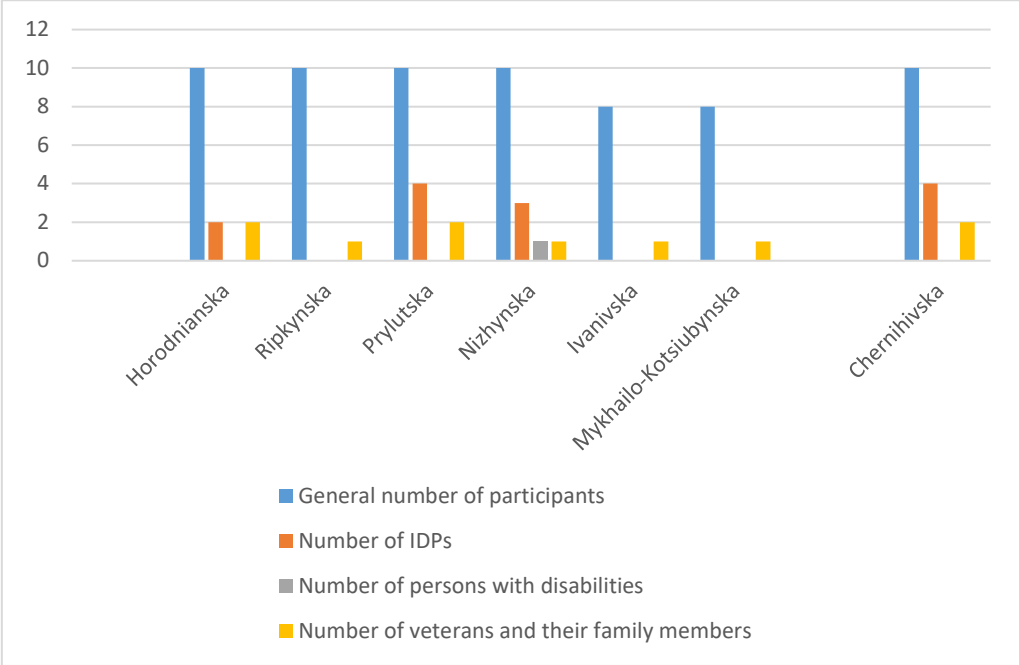


Fig. 2 - Quantitative composition of vulnerable population groups among the participants of the training "How to start a social enterprise"

1.2. Results of training on starting a social enterprise

The training "How to start a social enterprise" was aimed at helping participants learn the skills of finding a social entrepreneurship idea, formulating the mission and

vision of a social enterprise, identifying resources and forming a team to start a social enterprise.

The training was designed to achieve specific goals:

- Acquisition of the ability to search for the idea of a social enterprise.
- Formulation of the mission and vision of the social enterprise.
- Acquiring skills in identifying resources for starting a social enterprise.
- Acquiring team building skills for starting a social enterprise.
- Stimulation of participants' motivation and confidence in starting their own social enterprise.

To fulfil the training goal, the training tasks were defined as follows:

- help participants identify societal problems and needs that can be solved through social entrepreneurship;
- teach participants to analyse opportunities for creating a social enterprise;
- help participants formulate a mission and vision that defines the purpose and social impact of a social enterprise;
- teach the participants to determine the necessary resources for the realization of the idea of a social enterprise;
- form the ability to understand the importance of a team that will support and develop a social enterprise;
- facilitate the development of communication and teamwork skills by participants through interpersonal interaction;
- provide the possibility of practical work on the idea through exercises and discussions;
- encourage participants to develop faith in their own abilities and the importance of their social enterprise.

Short information blocks in the format of an interactive presentation were used during the training. Each block ended with a question from the participants and the trainers' answers to them. During the training, the participants worked on practical exercises:

- "Me and my role in social entrepreneurship."

- "Matrix for the search for the idea of a social enterprise, development of the idea of a social enterprise."

- "Formulation of the vision and mission of a social enterprise".

- "Elaboration of the circle of partners and the composition of the team of the social enterprise."

- "Determination of needs and resources for starting a social enterprise".

For the practical performance of the exercises, the participants were provided with appropriate handouts. Integral training tools included: getting to know the participants, developing group work rules, working in pairs and small groups, presenting the results of the participants' exercises with further discussion in a circle, final reflection and feedback from the participants. Affirmation cards were used for reflection.

As a result of the training, the participants developed ideas for their social enterprise, formulated the mission and vision of the social enterprise, determined the circle of partners and stakeholders for their own social enterprise, the composition of the team for starting a social enterprise, formed a list of necessary resources for starting a social enterprise.

Knowledge received as a result of the training:

- Understanding the process of creating a social enterprise: the steps required to create a social enterprise, from finding an idea to launching it.

- Understanding the mission and vision of a social enterprise: the importance of mission and vision in social entrepreneurship, formulas and principles of formulating the mission and vision of a social enterprise, examples of missions and visions of a social enterprise.

- Understanding the canvas of a social enterprise and its structure.

- Understanding the resources needed to start a social enterprise, how to find and mobilize resources for your social enterprise, including financial, human and material resources.

- Knowledge of team building: how to select and motivate team members to successfully create a social enterprise.

Skills acquired as a result of the training:

- Idea search skills: the ability to choose ways to search for an idea for a social enterprise, as well as to analyse needs and opportunities.

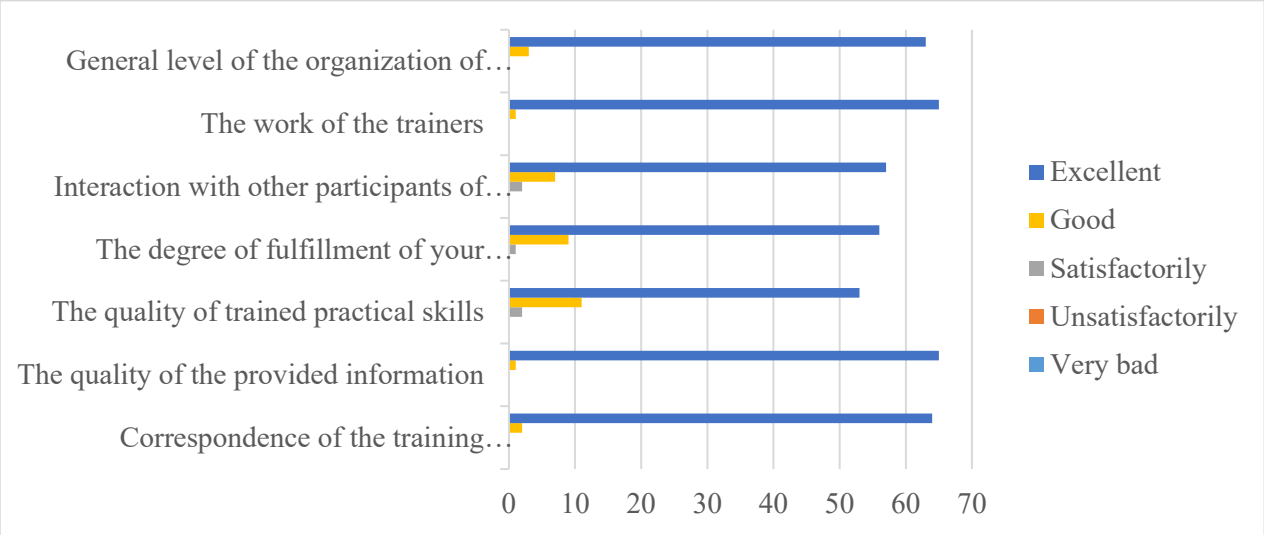
- Ability to formulate the mission and vision of a social enterprise.

- Resource planning skills: how to plan and manage the resources needed to realize one’s own idea.

- Communication and team building skills.

Fig. 3 presents the evaluation of the quality of the training by the participants based on the analysis of the answers to the feedback forms according to the following parameters:

- Correspondence of the content of the training to the stated topic;
- Quality of provided information and knowledge;
- Quality of practiced skills;
- Degree of fulfilment of expectations and achievement of learning goals;
- Interaction with other training participants;
- Trainers' work;
- General level of training organization.



Fog. 3 - Analysis of participants' answers to the question "Please rate this training on a 5-point scale"

From the analysis of the answers, it can be seen that a significant majority of the

participants evaluated the training according to all the specified parameters (compliance of the content of the training with the stated topic; quality of the provided information and knowledge; quality of practiced skills; degree of fulfilment of expectations and achievement of training goals; interaction with other participants of the training; work of trainers; general level of training organization) on a 5-point scale as "5, excellent".

Fig. 4 shows the evaluation of the training quality by the participants according to the following characteristics:

- Motivation and ability to act for the purpose of positive social changes.
- Ability to establish new useful acquaintances and contacts.
- Ability to freely express one's point of view.
- The intention to use the knowledge and skills acquired during the training in further activities.
- Higher level of acquired knowledge on the topic of starting a social enterprise thanks to the training.

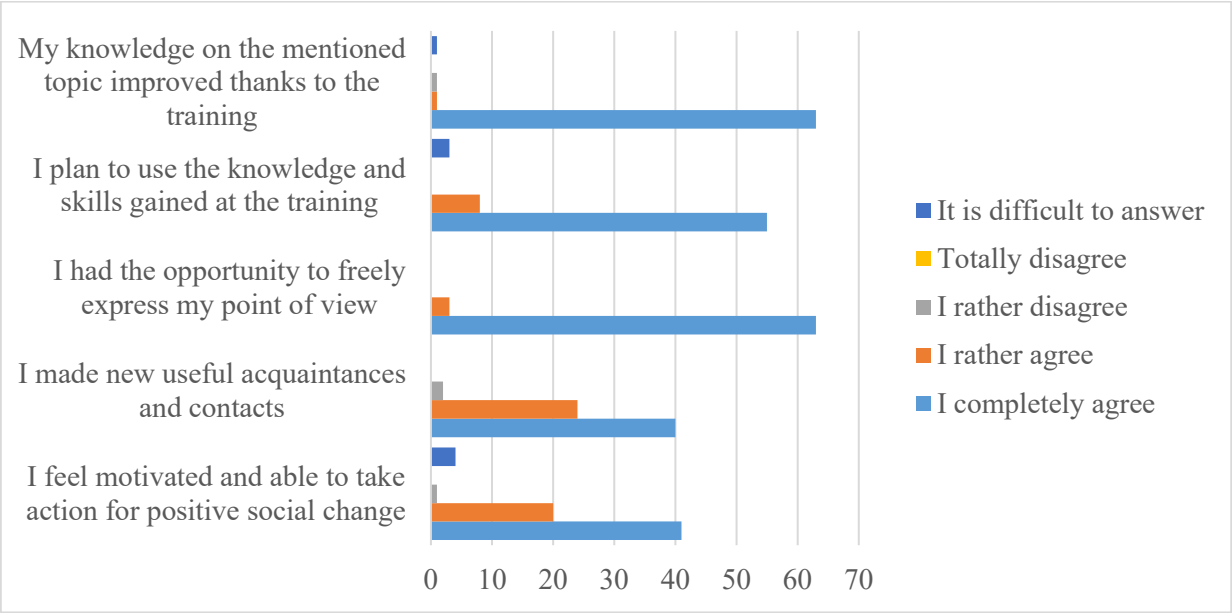


Fig. 4 - Analysis of participants' answers to the question "To what extent do you agree or disagree with the statements"

The analysis of participants' answers shows the generally high quality of the training. In general, the majority of participants stated that they were motivated and

capable of taking action for the purpose of positive social changes after participating in the training (about 62% of the answers - "completely agree" and 30% of the answers - "rather agree", 2% - "rather disagree" and 6% participants could not answer). The vast majority of participants managed to establish new useful acquaintances and contacts thanks to participation in the training (over 60% of answers - "completely agree" and 37% of answers - "rather agree", 3% - "rather disagree"). All participants had the opportunity to freely express their point of view during participation in the training (95.5% of answers - "completely agree" and 4.5% of answers - "rather agree"). The vast majority of participants indicated their intention to use the knowledge and skills acquired during the training in their future activities (83% of answers - "completely agree", 12% of answers - "rather agree", 5% of participants could not give an answer). Almost all participants noted that the level of knowledge on the topic of starting a social enterprise increased thanks to the training (95.5% of answers - "completely agree", 1.5% of answers - "rather agree", 1.5% - "rather disagree" and 1.5% of participants could not give an answer).

A generalized analysis of the participants' feedback based on the analysis of the answers to the question "Please comment on which factors are favourable for you to establish a social enterprise and which barriers/obstacles exist to your establishment of a social enterprise" is presented in Fig. 5. The participants attributed the following to the above-mentioned factors: target audience, team, financial resources, personal goals and desires, community needs, interaction with local authorities, experience, inspiration, lack of a large number of small and medium-sized enterprises in the community, like-minded people with common goals, state support, tax benefits, desire to improve community life, etc. Among the participants' answers to the question "Please comment on what are the barriers/obstacles to your establishment of a social enterprise" the most common are: lack of financial resources, lack of entrepreneurial experience, lack of knowledge, fear of taking risks, lack of qualified personnel, fear of failure, misunderstanding between interested parties, lack of time, etc.

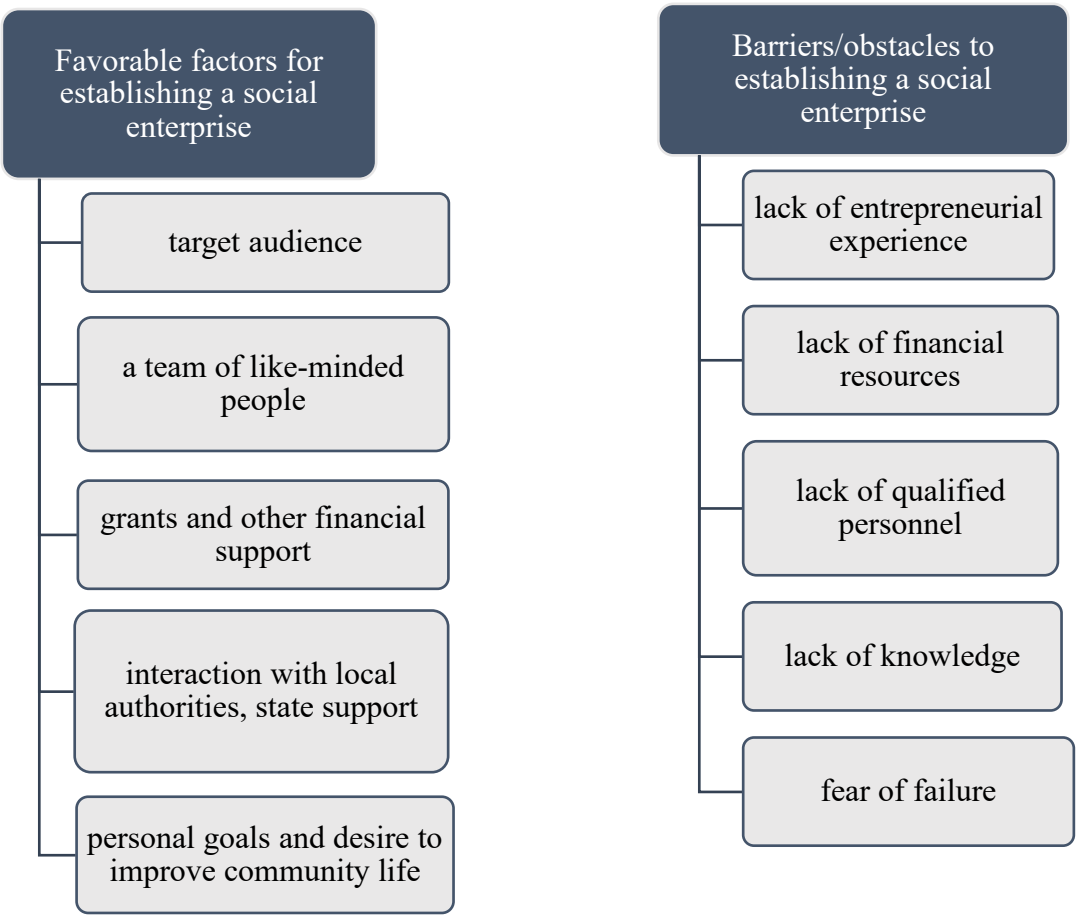


Fig. 5 - Main favorable factors and barriers/obstacles to establishing a social enterprise, according to the training participants

1.3. Results of training on business planning and marketing strategy of a social enterprise

As a continuation of the social entrepreneurship training course, there was the next training "Marketing strategy and business planning in social entrepreneurship". The purpose of this training was to help the participants learn business-planning skills, drawing up a business plan for a social enterprise, strategic thinking skills, defining the target audience and forming a value proposition.

The training was aimed at achieving such goals as:

- Development of participants' skills in drawing up an effective business plan that takes into account the specifics of a social enterprise.

- Development of strategic thinking skills and the ability to adapt one's own marketing strategy to changing conditions.

- Mastering the tools for determining the target audience of one's own social enterprise.

- Mastering the methods of forming a value proposition for a social enterprise.

The tasks of the training were:

- Provide participants with a clear and practical understanding of marketing strategy and business planning in the context of social entrepreneurship.

- Help participants master the components of marketing strategy, such as market analysis, target audience, competitive environment and brand positioning.

- Provide participants with tools and opportunities to master the ability to draw up a business plan for a social enterprise.

- To help the participants master the methods of determining the target audience and conduct exercises on its segmentation.

- Help participants create a value proposition for a social enterprise that meets the needs of the target audience.

- Create a space for group discussions and exchange of ideas for the practical application of participants' knowledge and development of their skills in marketing strategy and business planning in social entrepreneurship.

The content of the training program includes four blocks (Fig. 6):

1) Expenses, income and profit formation of a social enterprise.

2) Business plan for a social enterprise. The structure of the business plan.

3) Marketing strategy of a social enterprise.

4) Social enterprise communications strategy.

The training toolkit included multimedia presentations, cases and examples, handouts (cost and revenue structure template, business plan builder template, customer avatar template, value proposition template), group discussions, individual work with templates followed by presentation and discussion, including comments from coaches, reflections.

Block 1 Costs, income and profit formation of a social enterprise	Block 2 Business plan for a social enterprise. The structure of the business plan
• The nature of expenses and income. • Classification of expenses. • Spending behaviour. • Revenue channels. • Income from sales. • Operating and net profit • Marginal profit. • Practical exercise "Structuring the costs and revenues of a social enterprise."	• Main sections. • Investment attractiveness of the project. • Financial plan. • Breakeven point. • Workshop on working with a business plan designer template.
Block 3 Marketing strategy of a social enterprise	**Block 4 Communication strategy of a social enterprise**
• Target audience and value proposition. • Marketing research and their formats. • Jobs to be done research. • Practical exercise "We make an avatar of an ideal client of a social enterprise." • Practical exercise "Development of a value proposition".	• Positioning and brand platform. Brand message and insight. • Review of cases. • Practical exercise "Defining insight and messages for the communication strategy of a social enterprise".

Fig. 6 - Training program "Marketing strategy and business planning in social entrepreneurship"

As a result of the training, the participants developed ideas for their social enterprise, formulated the mission and vision of the social enterprise, determined the circle of partners and stakeholders for their own social enterprise, the composition of the team for starting a social enterprise, formed a list of necessary resources for starting a social enterprise.

As a result of the training, the participants got to know about:

- What is a business plan and why can't there be a "standard" business plan? What is the main task of the business plan?

- What resources must be mobilized to start a new business? What do you need to know about costs and their behaviour? How to calculate the price and determine the sales volume?

- What is the difference between income and profit? How to calculate operating and net income and what taxes will you pay?

- What is the break-even point, how and why is it calculated?

- What is the payback period and investment attractiveness of the project? What do you need to know about the risks?

- Algorithm for drawing up a business plan and an effective resume.

- What are the types of research and their role in creating a business strategy?

- How to define an ideal client? How and why to segment the target audience?

- What is a brand message and why should insight be defined?

- How to find a match between the product and the needs of the target audience.

Participants of the training learned:

- business plan drafting techniques: participants acquired the skills of creating a business plan for a social enterprise, including strategy development, definition of goals and objectives, formulation of the enterprise's mission and strategic goals.

- algorithm for drawing up a business plan: participants received a specific algorithm for creating a business plan for their social enterprise.

- to use financial planning tools: participants mastered the methods of calculating expenses, income and understanding the difference between income and profit. They also learned how to calculate the break-even point.

- to create a business strategy: the participants learned to define the target audience, segment the market, develop a value proposition and a brand message.

- to define the ideal client: the participants learned to define the ideal client, understand his needs and identify the correspondence between the product and the target audience.

Fig. 7 presents the assessment of the quality of the training based on the analysis of the participants' answers to the feedback forms.

From the analysis of the answers, it can be seen that a significant majority of the participants evaluated the training according to all the specified parameters (compliance of the content of the training with the stated topic; quality of the provided information and knowledge; quality of practiced skills; degree of fulfilment of expectations and achievement of training goals; interaction with other participants of the training; work of trainers; general level of training organization) on a 5-point scale to "5, excellent".

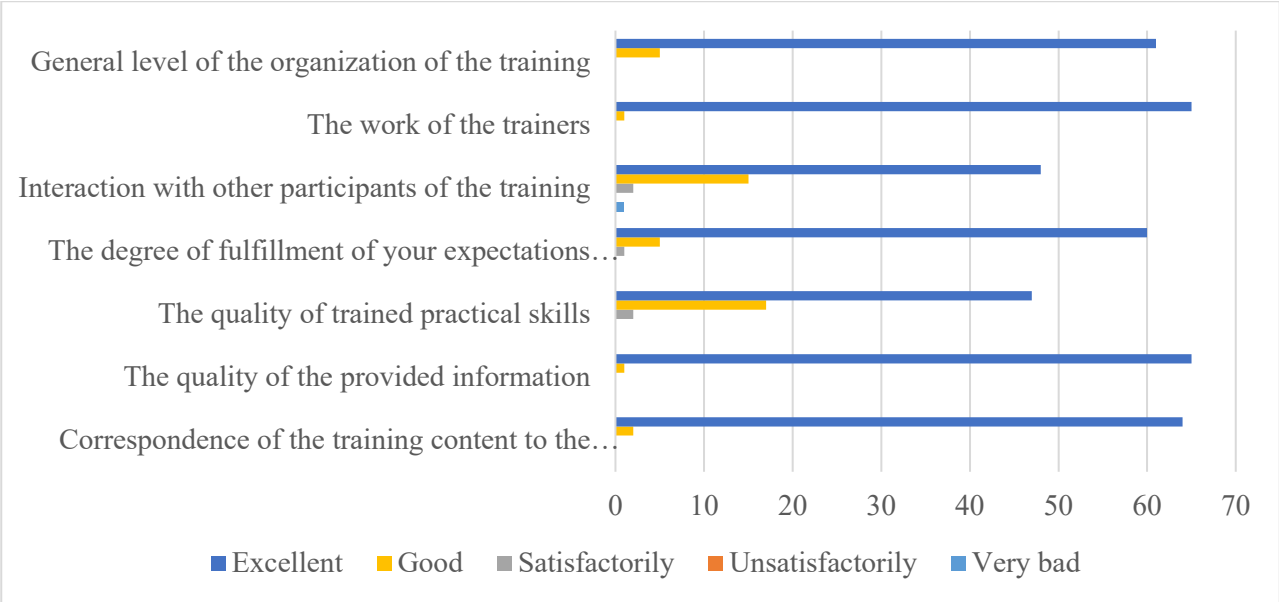


Fig. 7 - Analysis of participants' answers to the question "Please rate this training on a 5-point scale"

Fig. 8 demonstrates the evaluation of the training quality by the participants.

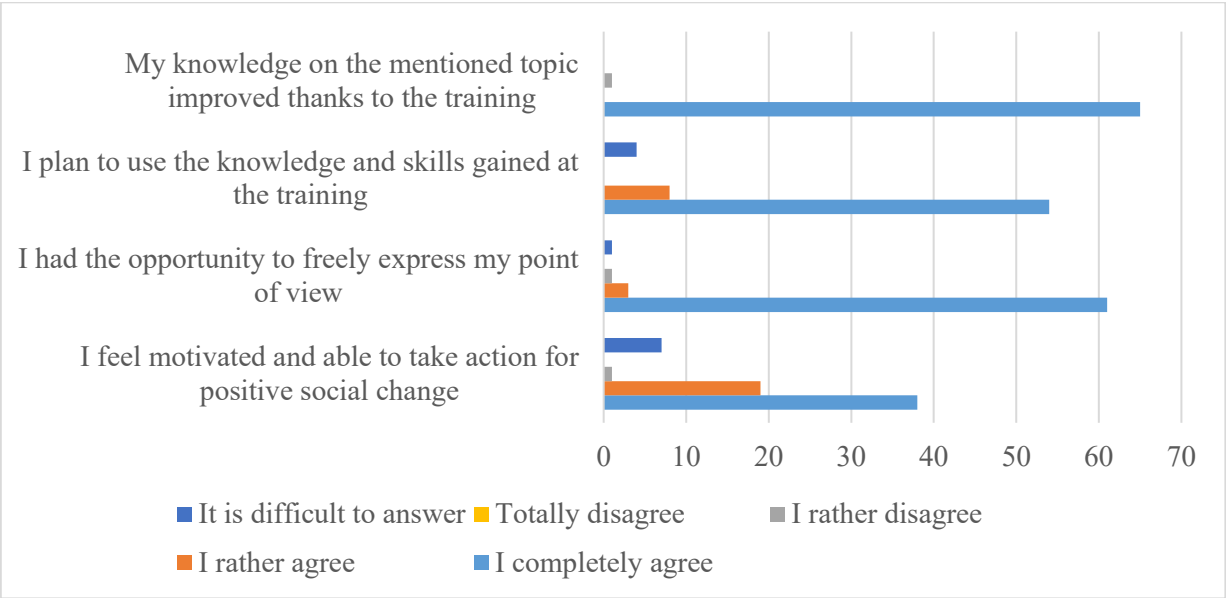


Fig. 8 - Analysis of participants' answers to the question "To what extent do you agree or disagree with the statements"

The analysis of participants' answers shows the generally high quality of the training. In general, the majority of participants stated that they were motivated and capable of taking action for the purpose of positive social changes after participating

in the training (69.5% of responses - "completely agree", 29% of responses - "rather agree", 1.5% - "rather disagree"). Participants generally had the opportunity to freely express their point of view during the training (94% of answers - "completely agree", 4.5% of answers - "rather agree", 1.5% - "rather disagree"). Almost all participants noted an increase in the level of acquired knowledge on the topic of starting a social enterprise thanks to the training (98.5% of answers - "completely agree", 1.5% - "rather disagree"). The vast majority of participants indicated their intention to use the knowledge and skills acquired during the training in their future activities (82% of answers - "completely agree", 12% of answers - "rather agree", 6% of participants could not give an answer).

According to the results of the training, the participants filled out the separate components of the business plan according to a specially developed design template: the structure of business costs and revenues, the chosen marketing strategy, the defined client profile.

The final goal of the training is the development by the participants of a business plan for testing the business idea of social entrepreneurship. An important stage in achieving this goal is the creation of an effective business model. It is the modelling of decisions about starting and developing one's own business that creates an important informational and methodological basis for the entrepreneur to make important management decisions. A social entrepreneur will be able to clearly imagine the importance of creating a business model if he/she tries to explain the business idea with the help of graphs and diagrams. It is in this form that thoughts and plans acquire real features that will be understood by other subjects of the business environment, and that will help the social entrepreneur to quickly and effectively make management decisions.

Conclusions.

Reintegration of servicemen, veterans and their family members is one of the urgent problems of modern society. Promoting the active reintegration of military personnel, veterans of the Russian-Ukrainian war (ATO/JFO) and their family members is possible by providing effective social-psychological support and self-employment through inclusion in the process of creating one's own social enterprise. The synergistic effect of state-community-business-education cooperation turns veteran social enterprises into a significant sector of the social economy, which creates opportunities for the formation of social capital.

It is important to raise awareness of social entrepreneurship, popularize its ideas and essence, and inform entrepreneurs, public activists, veterans and their family members that social entrepreneurship is a promising field. For this purpose, it is worth scaling up such projects as the considered case study of "Social entrepreneurship studies in communities of Chernihiv region affected by the military aggression of the RF" in order to popularize it. A good practice could be the creation of online platforms at the community level, where useful information about social entrepreneurship, local opportunities and potential partners would be presented.

KAPITEL 2 / CHAPTER 2 [2]
STAKEHOLDER INTERACTION MECHANISMS IN SUPPORT OF VETERAN SOCIAL ENTREPRENEURSHIP AS A SOCIAL-ECONOMIC REINTEGRATION TOOL: INTERNATIONAL EXPERIENCE

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-003

Introduction

Socio-economic reintegration of ex-combatants is a particularly difficult process for most post-conflict societies: social insecurity persists and the economy is still underdeveloped to absorb demobilized combatants. In addition, a large number of returnees, internally displaced persons and other populations affected by the military conflict also need to be reintegrated into communities. In order for the communities to be able to cope with the inclusion of combatants and other populations affected by the military conflict without creating situations of social injustice among them, the reintegration of former combatants should be a complex and comprehensive, integrated part of a broader strategy for the society's exit from the post-conflict period. The strategy of socio-economic reintegration should not only be aimed at individual former combatants, but also at the development of national and local potential [1].

The success of the socio-economic reintegration of former combatants is at risk in the event of a depleted economy and an unstable situation on the labor market. Measures proposed for effective employment of ex-combatants can only work with simultaneous job creation. To prevent barriers to reintegration programs that commonly occur, it is important that job creation strategies are initiated earlier than programs. Thus, when the reintegration phase actually begins, the labor market is ready for new entrants. Given the challenges inherent in creating jobs in a conflict-affected labor market, the employment of ex-combatants should be a central focus that can be effectively promoted at an early stage with stakeholder engagement. Launching decent employment programs for ex-servicemen requires the relevant state policy decision and training of various entities that will lead, coordinate and implement the programs [2].

Socio-economic reintegration of veterans can take place in the following forms:

[2]**Authors:** *Verbytska Anna Viktorivna*

traditional employment, that is, building a career in civilian life, and developing one's own business as a traditional or social entrepreneurship.

Own business for war veterans is an important tool for their socio-economic reintegration. The consistent development and implementation of strategies and roadmaps for the development of veteran business at the regional level will contribute to the creation of social enterprises and the solution of social problems in communities [3]. Effective and systematic interaction between government, business, education and community is crucial for social entrepreneurship. Social entrepreneurship as an opportunity for further professional self-realization of war veterans and their family members [4].

2.1. Veteran entrepreneurship as a significant component of the economy: the experience of the United States

In the United States, entities that are engaged in solving socio-economic problems of veterans, include ministries, federal agencies and about 17,000 veteran public organizations. The US Department of Veterans Affairs is a key agency in addressing the issues of former military personnel. The Ministry cooperates with specialized federal agencies. The Office of Veterans Business Development (OVBD), a division of the US Small Business Administration (SBA), is responsible for maximizing the accessibility of all programs aimed at supporting veterans, veterans with disabilities, members of the military reserve, as well as family members of the specified categories of servicemen. OVBD conducts policy analysis and is responsible for preparing reports; it is the Human Rights Commissioner for Veteran Entrepreneurs. OVBD offers programs and services to help veterans start their own businesses and support existing veteran entrepreneurs, including counselling, mentoring and more [5].

To understand the context of veteran entrepreneurship in the US, it is worth paying attention to statistical data. The US Department of Veterans Affairs notes that the number of veterans in the country is 22.3 million, or about 9% of the population.

Of the total number of veterans, 75% served during military conflicts. It is important that about half of US veterans belong to the working population, and therefore their employment, in particular entrepreneurial activity, is an important issue of integration into civilian life [6].

Finding start-up capital is one of the biggest challenges when beginning your own business, and veterans are no exception. In the US, there are some opportunities to support veterans in starting a business, including loans. In addition to state support for veteran businesses, many corporations provide appropriate assistance, understanding the impact of veteran businesses on the national economy. For example, in 2016, JPMorgan Chase, a well-known American financial holding, increased funds for veteran entrepreneurs who did not fall into the category of those who can qualify for large loans [7].

Since the mid-2000s, the US has seen a proliferation of entrepreneurship programs targeting veterans, including Entrepreneurship Boot Camp for Veterans (EBV), Boots to Business, and the Veteran Entrepreneurship Program (VEP). Numerous American studies prove that veteran business is a powerful economic driver of the country's development. The study “Experian” conducted in 2019 claims that veteran business is more durable and sustainable than regular entrepreneurship [8].

About 25% of veterans express interest in starting their own business. However, it is worth noting that the number of young entrepreneurs among veterans is decreasing. The Kauffman Foundation's approach suggests an “ecosystem” approach to accelerating veteran business development that involves strong relationships, strong network effects and interconnected resources for entrepreneurs [9].

Today, there are a growing number of programs to assist veteran entrepreneurs in entering such an ecosystem in the US. The US Department of Veterans Affairs encourages businesses to train, retrain and employ US veterans [6].

US businesses, educational institutions, government programs, and non-governmental organizations help veterans make the transition from military to civilian employment. By promoting the employment of veterans and encouraging their entrepreneurial spirit, these companies and programs provide opportunities for

veterans either to grow within established organizations, or to start their own small businesses. It should be emphasized that both veterans and their family members have the right to participate in most programs. Next, we shall consider the features of key programs to promote employment and business creation by veterans in the United States [7].

Hire Heroes USA is the most effective non-profit organization in the USA that provides employment assistance to veterans and their family members. The program also targets companies that employ veterans. As part of the program, career events are held thanks to extensive cooperation with partners [10].

Boots to Business (B2B) is an entrepreneurial education and training program offered by the Small Business Administration (SBA) as part of the Department of Defense's Transition Assistance Program (TAP). The course offers an overview of business fundamentals. It begins with a two-day Intro to Entrepreneurship course, and upon completion of this course, participants can continue their education in an online course through a partnership with Mississippi State University [11].

Reboot. This is a one-day or two-day course that provides participants with an overview of the basics of business, techniques for assessing the feasibility of business concepts. The course covers a range of entrepreneurial business concepts and provides resources for accessing start-up capital, contracting opportunities and more [12].

VETRN. A free training program for small business owners and their families on how to successfully develop their own business. This MBA program is taught in more than 70 cities in the United States. Program participants receive a mentor on day one and have access to a professional network of resources [13].

VetFran. One of the franchise enterprises, created by veterans, that is a strategic initiative of the International Franchise Association (IFA) and includes more than 600 IFA member companies that offer financial incentives, education and support to veterans interested in franchise ownership and/or a career in franchising. Federal Credit Union is one of the partners that provides a start-up capital for veterans who buy franchise, as well as additional capital for franchise expansion [14].

Veteran Business Outreach Centers (VBOCs). In partnership with the SBA, the

Program is designed to provide entrepreneurship development services such as business training, consulting, and partnering. Services include workshops on business plan writing, concept evaluation, business plan preparation, entrepreneurial training, mentoring, and more [7].

Veteran Institute for Procurement. This program advises veteran business owners on acceleration. It offers three programs for small businesses owned by veterans: "VIP start" − for aspiring entrepreneurs; "VIP grow" − for enterprises that want to increase opportunities; "VIP international" − for enterprises that want to enter and/or expand their opportunities abroad. Three-day training at the place of residence is offered to participants free of charge [15].

The Entrepreneurship Bootcamp for Veterans (EBV) is a small business training program for veterans. It includes three areas: EBV − intended for businesses at the stage of early growth, includes an online course, a 9-day mentoring program and a year of mentoring and support; EBV-F − offers entrepreneurship training with an emphasis on family problems, issues of balance between life and work; EBV Accelerate − for veterans who run a successful business; coaching services are offered to help take the business to the next level. The programs are free to attend, however EBV Accelerate members must cover travel expenses [16].

Bunker Labs is a non-profit organization, a national network of veteran entrepreneurs and their families that helps veterans start and grow their own businesses. The programs include: "Launch Lab Online" − an interactive online resource for obtaining entrepreneurial education, available anywhere in the world; "Veterans in Residence" − an association that operates in 17 cities and provides space, services and mentoring to veteran entrepreneurs and their family members who have businesses; Bunker Connect − networking and mentoring sessions bringing together service members, reservists, veterans and their families, as well as over 65 resource partners. The program has been in effect since mid-2020 in 12 US cities. The organization conducts an annual national tour of US cities called "Muster Across America" to study veteran business case studies, empower local entrepreneurial ecosystems, and build connections between veterans and the business community. Activities include training,

networking and project pitches [17].

The National Veterans Entrepreneurship Program (VEP) is a comprehensive entrepreneurship education and support program for veterans with disabilities. The program is completely free and includes self-study, residency and mentoring support [7].

Patriot Boot Camp (PBC) is a non-governmental organization whose mission is to support veterans and their family members in starting their own business. The basis of the program is a 3-day entrepreneurial camp, which includes a competition and pitching of business ideas [18].

The Vets First Verification Program verifies veteran businesses to qualify for backup loans. Free consulting services, free webinars and access to entrepreneurship educational resources are also provided [6].

In general, it should be noted that there is a broad information campaign on supporting veterans' employment in the US. On the special website "veterans.gov" there is the US Department of Labor information for job seekers and employers looking to hire a veteran. The portal contains job offers by industry, a job search tool by location, information about the nearest Employment Centers, about SBA assistance for starting your own business, as well as the opportunity to get consultation, search for training and retraining opportunities, a resume designer and more. Another example is the Veterans Center website, which is a platform for searching the opportunities for employment, training and fundraising for opening a business by former military personnel and participants of hostilities. The portal contains a special job search tool, instructions for submitting requests for obtaining the necessary documents, information on the possibility of retraining [7].

2.2. Assistance in the development of the civilian career of veterans: Canadian experience

There are over 700,000 veterans and 64,000 military families in Canada. The

veteran support system in Canada is organizationally similar to the American one. The Canadian government has created the Department of Veterans Affairs (Veterans Affairs Canada, VAC), which is responsible for most services for veterans. In addition, the country's Armed Forces have a program that includes psychological preparation for service and discharge, prepares for a change of profession and exit from the military community. Canada has established a number of organizations and programs that help veterans move into the civilian labor market by realizing the potential of their skills and/or receiving appropriate training and retraining. Ex-servicemen's transition to civilian careers is supported by the Canadian Armed Forces and non-government programs that have developed unique partnerships. Thus, the "CAF Transition Program" includes various initiatives to prepare veterans for a second career. It builds connections between veterans, education, vocational training and entrepreneurial opportunities [19].

Among the non-state programs, it is worth highlighting:

Canadian Veterans Vocational Rehabilitation Services. They help veterans complete vocational training and successfully transit to civilian life. An employment portal has been created for employers interested in hiring a veteran [20].

Career Transition Services (Veterans Affairs Canada). Among the services of the program: career counseling, help in writing a resume, preparation for an interview, counseling on job search. Vocational education and training are also financed [21].

Coding for Veterans is an intensive training program for veterans to acquire the skills necessary for a technology-oriented workplace. Training is conducted both face-to-face and online [22].

Forces@work helps veterans with disabilities and their families find civilian jobs and improve their quality of life [19].

Helmets to Hardhats Canada is a non-profit program that provides veterans with the opportunity to train and build a career in construction or maintenance [23].

Helping Entrepreneurs Reach Complete Success (HERCS) is a national online training program aimed at providing participants with the skills to create their own business. The course consists of three 2-hour sessions [24].

The Legion Military Skills Conversion Program (British Columbia Institute of Technology) includes three areas to help build a career in civilian life, one of which the participant can choose: a short-term certified program; entrepreneurial program; job search and employment program [25].

Military Family Resource Center (MFRC) is located in each province of the country offering information services and employment counseling [26].

Military Veterans Program (Canadian Franchise Association) helps to provide veterans with access to franchising services of brands participating in the program [27].

Prince's Trust Canada provides entrepreneurial training for veterans. The main element of the operational entrepreneurial program is a 7-day intensive business camp, which is held on the basis of four universities. Participants learn the best practices of marketing, finance, and business planning [28].

Veteran Business Boot Camp (Mount Royal University) is a 5-day program that helps veterans identify a business idea, develop a business plan and determine ways to implement it [29].

Veterans Transition to Education (The Chang School of Continuing Education - Ryerson University): the program provides academic and non-academic services, helps find funding sources, provides educational services and more [30].

2.3. Emphasis on the importance of military experience as an employment advantage: the UK experience

Around 16,000 men and women leave the UK armed forces each year, joining the ranks of 2.6 million military veterans and 35,000 volunteers in the reserve. Official UK statistics show that most veterans successfully transit into civilian employment after leaving military service. At the same time, there are many stereotypes or employers refuse to recognize the skills veterans carry over from military service, such as communication skills, leadership, teamwork, flexibility, problem-solving and decision-making. As a result, a significant percentage of British veterans end up in low-paid

jobs. Deloitte research shows that changes in the labor market caused by technological developments, including robotics, big data and artificial intelligence, are increasing the importance of the above mentioned skills for the UK economy [31].

Support for veterans, in particular employment assistance, is carried out by the Armed Forces charity sector and the non-profit sector. Veterans' Gateway is a consortium of Armed Forces associations and charities, including The Royal British Legion (SSAFA) - Armed Forces Charitable Trust, Poppyscotland, Combat Stress and Connect Assist. Most of the team members of such organizations are veterans, and therefore understand their needs and can support with personal experience. The Veterans' Gateway mobile application is designed to help a veteran find the necessary organizations in his/her location using a smartphone or tablet [32].

The Royal British Legion is a key organization supporting the employment of ex-servicemen. The organization has been operating since 1921, it is the country's largest charitable organization supporting the Armed Forces, which has 235,000 members, 110,000 volunteers and a network of partner organizations. The organization provides services in the field of employment of veterans, including employment grants for discharged servicemen and their family members of two types: grant for training, travel and equipment; professional licensing grants. Another type of support is the free annual course in media production from The Forces Media Academy offers. The course is equivalent to the first year of study at a university, and aims to prepare ex-servicemen for employment in the media industry [33].

Support in the field of professional training, retraining and starting one's own business, as well as expert support, is provided by the RFEA legion's partner organization, the employment charity fund. RFEA provides employment assistance to thousands of veterans each year. The employment program for former military personnel includes: expert consultations on the local labor market; assistance to persons who have a significant break in work, health problems, housing problems, etc.; counseling on vocational training and available financing; counseling on job search, including writing a resume and conducting an interview; organization of career fairs, meetings with employers; access to the job portal for ex-servicemen. A separate

program exists to support members of military personnel's families, the RFEA Families Program. Special attention in the UK is given to veteran women. The program is created "Women Veterans: Equally valued. Equally qualified. Equally served". In 2019, only 8% of RFEA's clients were women. This program aims to engage women in the veteran community, equip women with job search skills, and gain knowledge about employers who are interested in hiring former military servicemen [34].

2.4. Recognition of veterans in society: the Danish experience

Denmark has the highest percentage of veterans in the world at over 5%, partly due to its small population. After the war in the Balkans, it became clear that veterans in Denmark needed effective support. At that time, government programs and volunteer movements began to be created. The government's veterans policy since 2010 sets the framework for public recognition and potential support for veterans and their family members. About 20 initiatives were launched within the framework of the Veterans Policy. Since then, the policy regarding veterans has been periodically revised, in particular in the field of employment. The government's position is that Danish society should accept veterans with dignity after their efforts for the country. Denmark's veteran policy is based on five key principles: veterans should be recognized for their service to Denmark; veteran efforts include time before, during, and after discharge from military service; family members of veterans also need support; support for veterans must be coordinated and integrated, focusing on the needs and resources of each veteran; reintegration of veterans into society is a joint responsibility of the state, private and non-state sectors. In Denmark, a number of initiatives have been launched to ensure recognition and support for veterans in society. State authorities and public organizations promote the recognition and support of veterans and their family members. In Denmark, there are veterans' centers run by the military that provide psychological counseling and employment services. These centers also coordinate representatives of the private and public sectors that provide

veterans with grant-based funding. In order to recognize the competences of veterans, a project was created within the National Center for Qualification and Quality Improvement. Based on the real assessment, the veteran receives a competence map that describes the knowledge, skills and abilities related to the acquired education and employment opportunities on the labor market [35].

2.5. The role of veteran organizations: the experience of Norway

The Veteran Service of the Armed Forces was established in Norway in 2006. Since 2011, a project for the coordination and implementation of the government action plan "At the Service of Norway" has been implemented. Veterans and trade unions play an important role in working to improve the opportunities available to former military servicemen and veterans. The Ministry of Defense and the Armed Forces Veterans Service provide financial support to veterans' organizations and other organizations the activities of which are aimed at veterans. The Armed Forces, in cooperation with non-governmental organizations, are exploring business engagement opportunities for specific framework agreements related to employment of veterans. Advice on employment and the labor market is also provided by the Norwegian Labor and Welfare Administration [36].

Conclusions

When developing a strategy for socio-economic reintegration of servicemen and veterans, it is important to take into account the main features. Providing servicemen with information about the possibilities of creating a business is necessary even at the stage of service, in particular, on the eve of discharge. Similar to the American experience, it is worth offering online courses and short-term training programs for active-duty military personnel. Programs to stimulate business creation by veterans must be inclusive, guaranteeing equal rights for female military personnel, for veterans with disabilities and their family members. Programs of recognition and transfer of skills acquired during military activities for employment in civilian life will increase the opportunities of veterans to occupy positions that correspond to their competencies and will help to overcome negative stereotypes among employers. Based on the experience of Great Britain and Denmark, such programs should be implemented in cooperation with non-profit organizations and employers.

KAPITEL 3 / CHAPTER 3 [3]
BLENDED LEARNING: OPPOTUNITY OR CHALLENGE

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-007

Einführung

Die kontinuierliche Verbesserung des Fremdsprachenunterrichts ist von hoher Priorität in der modernen multilingualen Gesellschaft. Ihre Verwirklichung verspricht das crossmediale Blended-Learning-Konzept. Beschrieben und analysiert werden der mediengestützte Lehr-Lern-Prozess, das Design mediengestützten Unterrichts, die Maßnahmen zur Sicherung der Qualität hybriden Lernens sowie der Nachhaltigkeit im Spracherwerb.

3.1. Problemstellung

Die Corona-Krise verschärfte die Bildungsverantwortung im gesellschaftspolitischen, wissenschaftlichen sowie individuellen Diskurs. Drei Fragen standen auf der Tagesordnung weltweit:

1) die Ausgestaltung institutioneller technischer Infrastrukturen für die Bildungsbereiche, die für e-Learning geeignet sind;
2) die Fortbildung der Lehrkräfte zur Sicherung zeitgemäßer Bildung in digitalen Umgebungen;
3) inhaltliche Schwerpunkte des Lehrens und Lernens in einer digitaler Welt.

Die Krise betraf die Bildungssysteme und die Bildungseinrichtungen in demselben Maße wie die Regierungen sowie die Gesellschaft als Ganzes. Das Problem war international das gleiche: wie soll Bildung in Corona-Zeiten aussehen? Der Anstoß zu innovativen Lösungen kam aus dem Gebiet der Digitalisierung, deren institutionelle Implementierungen erhebliche Auswirkungen auf die bestehenden Lehr-Lern-Methoden ausübten und mehrdimensionale Forschungen erfordern. Viele Lehrende in der Ukraine nutzen diesen Werkzeugsatz in geeigneter Weise, um den Bildungsprozess

[3]**Authors:** *Mishchenko Alla*

zu gewährleisten, der seit Beginn des russischen Angriffs auf die Ukraine vor ungewohnte Herausforderungen gestellt wurde: geflüchtete Kinder, Luftangriffe, Stromausfälle, Angriffe auf kritische Infrastruktur, Hackerangriffe etc.

Der vorliegende Artikel ist der Versuch einer Schilderung der reflektierten Wahrnehmung sowie der empirischen Erkenntnisse aus der Berufspraxis zu einer Planung und Gestaltung des hybriden Fremdsprachenunterrichts.

3.2. Digitale Medien im Unterricht

Klassische Medien wie Radio, Fernsehen, Videos und Printmedien sowie ihre methodisch-didaktische Einsatzmöglichkeiten im Fremdsprachenunterricht sind allseitig erforscht. Derzeit werden sie durch digitale Medien angereichert, um den Unterricht abwechslungsreich zu gestalten. Ein breites Spektrum an neuen Medien lässt uns nur auf die ausgewählten Aspekte des mediengestützten Lernens eingehen und die vorhandenen Ressourcen sowie die Werkzeuge nur exemplarisch veranschaulichen:

1) Elektronische Flashkarten zum Vokabellernen und zu unterschiedlichen Aktivitäten mit den erstellten Lern-Sets (Quizlet, Anki);
2) Quizze zum spielbasierten Lernen (Kahoot, Plickers);
3) Freie Musik- und Geräusche-Boxen zum Herunterladen von Audiodateien (Audiotorix, Audioyou);
4) Digitale Arbeitsblätter zum Herunterladen (Goethe-Übungsblätter, de.islcollective, Lehrer-online, Deutschlernerblog, Hueber.edupool.de, Arbeitsblätter DaF/DaZ (Cornelsen Verlag), DerDieDaf Portal (Klett Verlag), Online-Aufgaben Deutsch als Fremdsprache (Schubert Verlag), Forum Deutsch als Fremdsprache, deutsch.info);
5) Internetportale für Videofilme (YouTube, Bilibili);
6) Podcasts - Episoden zum Deutschlernen (Slow German);
7) Online Lernplattformen zum Zugang zu den Lerninhalten, zur Organisation

und Dokumentation von Leistungen, zum Austausch und zur Interaktion im virtuellen Klassenraum mit sozialer Präsenz der Lehrkraft (WeLearn, Moodle);

8) Unterrichtsmanager - zum Vor- und Nachbereitung des Unterrichts;

9) Lernräume und Konferenzplattformen (Zoom, WeCom, Google classrom);

10) Lernmanagement-Systeme (Learning Management Systeme, LMS) zur Unterstützung von e-Learning (BlinkLearning, Klett Sprachen, Schooltas);

11) Interaktive Whiteboards in Klassenräumen als Darstellungsflächen für Präsentationen, Unterrichtsmaterial oder Brainstorming;

12) Digitale Pinnwände zur Ablage von Lernprodukten der Lernenden (Padlet);

13) Kollaborative Texteditoren zur gleichzeitiger Bearbeitung eines Textdokumentes in Echtzeit (Edupad);

14) Werkzeuge zur Erstellung von Grußkarten für alle Gelegenheiten (Kisseo);

15) Werkzeuge zur Durchführung von Online-Umfragen (Bingo, Survey Monkey, Doodle);

16) Werkzeuge zur Erstellung von Collagen (PicEDU);

17) Werkzeuge zur Erstellung von Schlagwortsammlungen zur Visualisierung eines bestimmten Themas (Wortwolken, Word Cloud);

18) Werkzeuge zur Erstellung von Newsletters (Microsoft Sway);

19) Werkzeuge zur Erstellung von virtuellen Präsentationen (Zentimeter, Prezi, Genially, Actionbound);

20) Werkzeuge zur Erstellung von Spielen (JeopardyLabs, Trimino);

21) Werkzeuge zur Erstellung von Arbeitsblättern und/oder multimedialen Lernbausteinen (tutory.de, LearnngApps, Hot Potato, Wordwall, Genially, goqonqr, ThingLink);

22) Werkzeuge zur Verlinkung von Lerninhalten in QR-Code (QR-Code Generator, qrcodemonkey);

23) Werkzeuge zur Erstellung von Zeitungen (fodey.com);

24) Internetsuchmaschinen zur Recherche (Google, Bing);

25) mobile Endgeräte wie Smartphones und Tablet-PCs.

Mobile Endgeräte, ausgestattet mit Kamera, GPS, Internetzugang und populären Apps,

integrieren viele Funktionen, Ressourcen, Anwendungen und Werkzeuge, erleichtern den Lehr-Lern-Prozess und gewinnen unaufhaltsam den enormen Einfluss im Fremdsprachenunterricht.

Im hybriden Modell des Unterrichts entsteht die Tendenz zu einer neuen Rollenverteilung zwischen der Lehrperson und den Lernenden, der die teilweise Delegierung der Verantwortung für den Lernprozess an die Lernenden zugrunde liegt: die Lehrperson wird zum Dienstleister, Begleiter, Berater, Coach; die Lernenden werden zu den Mitgestaltern von Lernprodukten sowie Unterrichtsmaterialien. Diesbezüglich stehen die beiden Parteien vor der Herausforderung, das Potenzial neuer Medien dem Blink-Learning-Konzept angemessen zu nutzen und diese nicht nur als funktionales Instrumentarium zu betrachten.

Unter Blended Learning versteht man ein Kursformat im Bereich des hybriden Lernens:

“Hier ist der Unterricht klar in Präsenz- und Online-Phasen unterteilt, die sinnvoll getaktet aufeinander folgen und inhaltlich miteinander verbunden sind. Inhalte werden in beiden Phasen erarbeitet, die Teilnähme an nur einer Phase reicht nicht, um die Kursziele zu erreichen. Beide Phasen sind miteinander verbunden, bauen inhaltlich aufeinander auf und werden von der Lehrkraft initiiert und begleitet (…). ”

(*Brash / Pfeil, 2017: 14*)

Dieser integrative Ansatz liefert erweiterte Möglichkeiten für Interaktion und lässt den gesamten Lehr-Lern-Prozess über den Klassenraum hinausgehen, sobald der Zugang zu Unterrichtsmaterialien, Ressourcen und Informationen über das Internet erfolgt. Vielfältige Möglichkeiten für die mediengestützte Interaktion werden durch unterschiedliche Aufgaben geschaffen, die die Lernenden auffordern im Rahmen eines Rollenspiels miteinander zu kommunizieren, gemeinsam zu handeln, sich gegenseitig zu überzeugen, zu informieren etc. In wechselseitiger Interaktion üben die Lernenden nicht nur gemeinsam zu handeln und zu denken, sondern auch Wissen zu entdecken und zu entwickeln, weil Wissen ein Konstrukt ist.

“Wie lernen auf natürliche Weise, indem wir Informationen ausgesetzt sind, die wir mit unseren Sinnen aufnehmen und dann verarbeiten. Um aber unsere Wissensbasis

zu erweitern, muss diese Information über ein Organisationsniveau verfügen, das dem entspricht, wie unser Verstand strukturiert und organisiert ist - und unser Verstand verändert sich in Struktur und Organisation mit zunehmendem Alter. ”

(*Hattie / Yates, 2015: XY*)

Damit verbundene Entscheidungen über die Implementierung digitaler Medien werden in Bezug auf die eindeutig und verständlich definierten Lernziele sowie die geplanten Aktivitäten von der Lehrperson getroffen. Hierbei erfolgt die Unterrichtsdurchführung kursraumübergreifend. Präsenz- sowie Online-Phase sind als gleich wichtig zu betrachten und die Lernaktivitäten in beiden Phasen sind miteinander zu verzahnen. Von Relevanz sind nicht digitale Medien an sich, sondern die Art und Weise ihrer Implementierung zur Umsetzung der vordefinierten Lernziele, Gestaltung des optimalen Lehr-Lern-Prozesses und Unterrichtsmodernisierung. Der Auswahl neuer Medien liegt die vorhandene technische Ausstattung des Klassenzimmers zugrunde, die Medienkompetenz der Lehrenden sowie der Lernenden und ihre Teilkompetenzen: das Wissen über verfügbare Medien, die Fähigkeit zu ihrer kritischen Betrachtung und die Tendenzen der Mediennutzung. Der erste und einfachste Schritt zur Implementierung digitaler Medien in die Lehre ist die Integration weniger verfügbarer Medien mit vielfältigeren Funktionen. Bei der Auswahl von Anwendungen ist der Fokus auf autonomes und kollaboratives Lernen, die Binnendifferenzierung und Individualisierung von Aufgaben, die Automatisierung und Transfer zu legen.

3.3. Mediengestütztes Lehr-Lern-Prozess

“Lernen ist ein vielschichtiges Phänomen, welches einer aktiven Beteiligung, Motivation und Willen des Lernenden bedarf (…). Lernen erfolgt erst nach einem einsichtigen Anlass heraus, sei es hervorgerufen durch ein Erlebnis, dem Bedürfnis nach einer gewissen Handlungskompetenz oder auch durch erkannte Fehler. (…) Aufmerksamkeit, Neugier und Konzentration gelten als ideale Voraussetzungen für

nachhaltige Lernprozesse; dagegen führen Überforderung, Langweile oder Angst zu defensivem Lernverhalten, Lernblockaden oder Lernverweigerung."

(*Iberer & Wippermann 2013, Kapitel 2*)

Unserer Erfahrungen nach sind die Beteiligung, die Motivation und der Willen seitens Lernenden nicht von entscheidender Wichtigkeit für die Nachhaltigkeit im Spracherwerb. Die Lernerautonomie als bewusstes Umgehen mit dem Lernen, die Reflexion eigener Lernziele, das Nachdenken über das Gelernte sind ebenso wichtig und dienen zur Vorentlastung des Lernprozesses selbst. Im absoluten Fokus sollen die Wünsche und Erfahrungen, der kognitive Hintergrund, das vorhandene Sprachwissen der Lernenden stehen. Der mediengestützte Unterricht ermöglicht den Zugang zu authentischen Materialien und bietet vielfältige Möglichkeiten sich in lebensnahen Kontexten mit der Zielsprache zu befassen und sprachliches Handeln zu simulieren. Durch Aufgaben mit Bezug auf ihr Lebensumfeld, erhalten die Lernenden die Anlässe für sie relevante Fragestellungen zu beantworten und werden auf sprachliches Handeln außerhalb des Unterrichts vorbereitet.

Die Beobachtung und Analyse des Unterrichts zeigen, dass keine einheitlichen Formeln für die Transformation des Spracherwerbs zur Nachhaltigkeit existieren. Nachhaltige Effekte und Qualität versprechen eine pro-aktive Lehr- und Lernkultur sowie die Berücksichtigung folgender Schwerpunkte bei der Planung, Organisation und Durchführung des mediengestützten Unterrichts und der Aufbereitung von Unterrichtsmaterialien.

1. Die Aufbereitung von Aufgabenstellungen mit dem Fokus auf interaktiven Situationen und authentischen Sprechanlässen, sprachlichem Handeln und interkulturellen Divergenzen, Lerneraktivierung und Lernerautonomi

2. Die Aufbereitung von Unterrichtsmaterialien auf der Basis folgender didaktisch-methodischen Prinzipien: Kompetenzorientierung, Aufgabenorientierung, Handlungsorientierung, Anwendungsorientierung, Interaktionsorientierung, interkulturelle Orientierung, Inhaltsorientierung, Formorientierung.

3. Die Aufbereitung von Übungen mit hoher Wiederholungsrate in der Online-Phase für die Festigung und besseres Behalten von erarbeiteten Inhalten.

4. Die Aufbereitung von Aufgaben zur Binnendifferenzierung durch Lernmaterialien oder Lern- und Arbeitsformen, orientiert auf Lernbedürfnisse, im Idealfall auch auf unterschiedliche Lernertypen und geeignet für selbstständiges Lernen.

5. Die Sicherung der Progression auf Grund konsekutiv aufeinander aufbauender Lernschritte.

6. Die Übertragung von gelernten Inhalten auf eine neue Lernsituation nach ihrem Üben in der Online-Phase mit anschließender systematischer Anwendung im Präsensunterricht.

7. Die Unterstützung und die Beratung beim Lernen.

8. Geringere Fokussierung auf die Kontrolle des Lernprozesses, mehr - auf die Begleitung und Beratung.

9. Die Betreuung seitens der Lehrperson sowohl in der Präsenz- als auch in der Online-Phase.

Durch neue Medien wird der ständige Kontakt der Lernenden zu einer medienunterstützten Lernumgebung mit dem vereinfachten und schnellen Zugang an gewünschte Informationen gesichert. Einerseits, wird die anregende Auswirkung auf den Lernprozess als solchen durch die optimierte Informationsaufnahme ausgeübt. Dies führt im Endeffekt zur Modifizierung des Lernvorganges durch den zugrunde liegenden hohen Anteil an angesteuertem Lernen — einem idealen Vorgang, bei dem bestimmte Kompetenzen und/oder Wissen erworben werden ohne dies zu merken. Als Folge dessen wird die Motivation zum Sprachenlernen angespornt, die als Triebkraft einen positiven Einfluss auf die Schnelligkeit, die Ausdauer und den Erfolg beim Erlernen der Fremdsprache ausübt. Wortschatz, Grammatik, Redemittel werden dabei unbewusst gelernt. Der Lernprozess ohne vorgegebene Handlungshilfe wird von den Lernenden selbst organisiert und reflektiert, was weniger anstrengend ist. Andererseits, kann hybrides Lernen zu einem Motivationsverlust führen, weil es weniger Praxisstunden gibt. In beiden Fällen üben digitale Lehrmethoden wie mediengestütztes Vokabellernen, interaktive, sich selbst korrigierende Übungen und gemeinsame Handlungen sowie Sprachlernspiele eine positive Auswirkung auf autonomes und

kollaboratives Lernen aus. Über ein besonders großes Potential verfügen Spiele, denn diese selbst sind gute Motivatoren für die Lernenden:

1. Der Erwerb von Kompetenzen und neuem Wissen.

2. Das Streben nach Dominanz und der Wunsch der beste Spieler zu werden.

3. Der Mut zur Herausforderung und der Wunsch, die im Spiel dargestellten Probleme zu lösen.

4. Das Lernen von unterschiedlichen sozialen Rollen und das Üben sozialer Interaktion.

Das Lernen ist eine wichtige Funktion des Spielens, die T. C. Breiner und L. D. Kolibius in folgenden Unterfunktionen eingeteilt haben: Rollenlernfunktion, Charakterlernfunktion, Empathielernfunktion, Motivationslernfunktion, Kreativitätsfunktion, Weltbildlernfunktion, Faktenlernfunktion (*Breiner & Kolibius, 2019: 117*).

Diese Spielfunktionen lassen sich auf den Fremdsprachenunterricht übertragen, um Folgendes zu erzielen:

1) nützliches Wissen vermitteln und die Lernenden zum Erlernen neuer Inhalte antreiben;

2) schauspielerische und/oder narrative Fähigkeiten entfalten;

3) üben, Mimik, Gestik und Körpersprache beim sprachlichen Handeln richtig anzuwenden;

4) eine individuelle oder gemeinsame Identität innerhalb der Gruppe über gemeinsame Werte, eine gemeinsame Sprache, (Sub)kultur, Geschichte entwickeln und dadurch soziale Realität (re)konstruieren sowie soziale Rollen innerhalb der Gesellschaft ausprobieren und/oder trainieren;

5) soziale Kompetenzen wie Teamfähigkeit, Verhandlungstechnik, Argumentationstechnik, Einschätzungsvermögen, Rücksicht trainieren sowie das Selbstvertrauen im Umgang mit Konfliktsituationen entfalten;

6) Mitgefühl und Empathie stärken;

7) strategisches und taktisches Denken verbessern;

8) zur Kreativität, Erfindung und Phantasie anspornen;

9) der Langweile alltäglichen Übens entfliehen, Stress abbauen, positive Emotionen hervorrufen.

Die einzusetzenden Spiele lassen sich in folgenden Genres einteilen:

Rollenspiele und Schreibrollenspiele: bei Rollenspielen identifizieren sich die Lernenden mit verschiedenen Charakteren und müssen diese darstellen. Schreibrollenspiele laufen über verschiedene Medien, die das Gruppenschreiben (auch Texteingabe mit Bildern, Audio- und Videodateien) ermöglichen: Chat-Rollenspiele, Blog-Rollenspiele, Mail-Rollenspiele, Wiki-Rollenspiele, App-Rollenspiele etc.

Narrative Spiele: die Lernenden müssen eine vorgegeben Aufgabe durch Beschreibung von Bildern, Gegenständen oder Personen lösen.

Denkspiele: die Lernenden müssen verschiedene Rätsel lösen, was verschiedene logisch-mentale Prozesse antreibt, z.B.: Brettspiele Kreuzworträtsel etc.

Planspiele: die Lernenden müssen in einer lebensnahen Situation das Denken mit dem Handeln verknüpfen, um dargestellte Aufgaben zu lösen.

Spiele werden seit langem im analogen Fremdsprachenunterricht für Jugendliche eingesetzt. Mobile Endgeräte machen die Aneignung von Lerninhalten und Interaktion von Ort und Zeit unabhängig. Diese Bildungsressourcen trainieren spezielle Fähigkeiten und das spielbasierte Lernen an sich wird bei der Interaktion sprachlich begleitet, was zum Erwerb und/oder zur Entwicklung der Sprachkompetenzen führt.

3.4. Design mediengestützten Unterrichts

Die Lernphasen hybriden Lernens lassen sich in analoge Präsenz-Phasen und synchrone sowie asynchronen Online-Phasen einteilen. Der mediengestützte Ansatz an sich definiert keine Organisationsform des Unterrichts, verändert aber die Unterrichtsplanung, die Vorbereitung der Lernumgebung, die Durchführung der Lernphasen. Einzuplanen sind nicht nur die Online- und Präsenz-Phasen mit Vor- und Nachbearbeitung, sondern auch die Zeit zwischen den Sitzungen und die Lernprogression.

Die Qualität hybriden Lernens wird nicht vom Einsatz vieler Werkzeuge und Anwendungen bestimmt, sondern von der Transparenz des Unterrichts. Die Lernenden haben oft reiche lehrerzentrierte Erfahrungen und geringe oder gar keine Erfahrungen mit autonomem Lernen und eigenverantwortlicher Arbeit. Diese Erfahrungen beeinflussen die Einstellungen und Erwartungen der Lernenden. Aus diesem Grund ist es die Aufgabe der Lehrperson, die lernerzentrierte Lernumgebung zu schaffen, in der die Lernenden motiviert sind, selbstständig zu arbeiten, Sprachphänomene zu entdecken, individuelle Lernstrategien anzuwenden, die Zielsprache zu benutzen. Sich auf neue Wege einzulassen hilft den Lernenden ein transparenter Unterricht, innerhalb dessen unserer Ansicht folgende Aspekte zu thematisieren sind:

1. Auswahl der Arbeitsweisen in Hinblick auf die spezifischen Anforderungen des Curriculums, Richtlinien und Standards der Prüfungen, Erfolgskriterien und Leistungserwartungen.

2. Angestrebte Lernziele und die Angemessenheit der mediengestützten Lernumgebung für ihre Verwirklichung sowie das Potenzial der Lernprogression durch Digitalisierung.

3. Auswahl an Unterrichtsmethoden sowie Lernstrategien und Begründung für ihre Auswahl.

4. Auswahl an Sozial- und Arbeitsformen und Begründung für ihre Auswahl.

5. Klarheit und Verständnis von Aufgabenstellungen, Arbeitsanweisungen und Unterrichtsmaterialien.

6. Begründung der Flexibilität in Aufbereitung von Themen und Unterrichtsmaterialien sowie der Umgang mit den Aufgaben zur Binnendifferenzierung und Individualisierung des Lernens.

7. Relevanz selbständigen Lernens und Monitoring der Lernprogression, der Wiederholung und Konzentration auf dem Thema.

8. Umgang mit Fehlern.

Das grundlegende Problem stellen die genaue Planung der kleinstrittigen Arbeitsschritte sowie die Aufbereitung von Unterrichtsmaterialien, weil die Auswahl und der Zugang zu Unterrichtsmaterialien Flexibilität schaffen, was

eigenverantwortliche Arbeit der Lernenden erfordert.

Durch das Erstellen eigener Lerninhalte übernimmt die Lehrperson mehr Einfluss auf den Lernprozess, aber auch die Lernenden können zu den Mitgestaltern von Lernmaterialien werden. In diesem Fall bezieht sich die Arbeit mit Unterrichtsinhalten nicht nur auf Lehrbücher sowie von der Lernperson vorgefertigte Materialien und Extramaterialien für Binnendifferenzierung und Individualisierung des Unterrichts, sondern auch auf die Lernprodukte der Lernenden. Für die Lehrperson entstehen dadurch neue Aufgaben und Herausforderungen, die sich im folgenden kurz skizzieren lassen.

Die Lernprodukte der Lernenden sollen seitens der Lehrperson akzeptiert werden und in den Lernprozess integriert werden, z.B. als ein Einstieg in den Unterricht, Material für Weiterarbeit oder zur Verzahnung der Online- und Präsenz-Phase (Kommentare, Rückmeldungen etc.). Dies setzt mehr Toleranz gegenüber sprachlichen Fehlern und Offenheit seitens Lehrperson voraus, den Lernprodukten der Lernenden Einlass zu gewähren.

Den nachhaltigen Erfolg im Fremdsprachenlernen sichert gezielte Unterstützung der Lernenden beim Lernprozess, realisierbar durch die Einsicht in die von ihnen erstellten Lernprodukte, das Monitoring des Lernfortschritts, die Berücksichtigung von Interessen und Erfahrungen der Lernenden und ihre gezielte Beratung durch Einzel- und Gruppenrückmeldungen.

Eine gute Basis für Binnendifferenzierung und Individualisierung des Lernens stellt die Analyse von Leistungen. Aufgrund dieser Leistungen könnten den Lernenden unterschiedliche Lernaktivitäten und soziale Formen, Aufgaben und Lernmaterialien angeboten werden. Diese Dimension versetzt die Lehrperson in die Rolle des Moderators, Begleiters und Coaches mit geringerer Dominanz, die in Online- und Präsenz-Phase ihre Betreuung zeigen soll.

Steuerung, Moderation, Beratung und Unterstützung stehen im Mittelpunkt eines transparenten Unterrichts, der sich in folgenden Phasen der Unterrichtsorganisation einteilen lässt:

Einstieg. Der Schwerpunkt liegt auf der Zielsetzung, der Aktivierung von

Vorwissen zum Thema und auf dem Wecken des Interesses ans Thema. Die Entwicklung des Bezugs der Lernenden zu den Unterrichtszielen übt positive Auswirkung auf die Lerneraktivierung aus und aktive Lerner arbeiten konzentrierter und motivierter, übernehmen steuernde Aufgaben, tauschen untereinander aus, reflektieren ihre Stärke und Schwäche kritisch, sind bewusst, wie sie effizienter Sprache lernen können, erzielen bessere Leistungen.

Festlegung der Leistungserwartungen. In dieser Phase werden Leistungserwartungen der Lernenden eindeutig verbalisiert. Ihre Reflexion wird die Lernenden in die Lage versetzen, eigene Fortritte einzuschätzen und diese bei Bedarf zu verbessern.

Erarbeitungsphase. In dieser Phase werden Arbeitsanweisungen angeleitet und die Aufgaben für die Lernenden festgelegt, Werkzeuge für ihre schnellere und einfachere Verwirklichung vorgestellt, Wortschatz, grammatische Strukturen und kulturelle Realen vermittelt, entdeckt und eingeübt. Die Erkundigung danach, ob die Arbeitsanweisungen selbst sowie die Aufgaben klar und verständlich sind, ob sie die Aufgabe für durchführbar finden, ob die Lernenden sich mit den Werkzeugen gut auskennen, ob sie neue Inhalte verstanden haben, ist für die Lernenden ein Zeichen dafür, dass sie nicht in Stich gelassen werden und jede notwendige Unterstützung bei Bedarf erhalten werden.

Anwendungsphase. Nach der Durchführung des angeleiteten Übens in der Präsenz- oder Online-Phase sowie nach der Kontrolle der Hausaufgabe lässt man die Lernenden mit der Sprache handeln oder das neu erworbene Wissen anwenden.

Rückmeldung und Zusammenfassung. In dieser Phase werden Rückmeldungen über erreichte Leistungen gegeben, offene Fragen geklärt, neue Wissenszusammenhänge dargestellt und den Lernenden veranschaulicht, wie sie die entwickelten Fertigkeiten oder das neu erworbene Wissen auf neue Lernsituationen, Kontexte oder Wissensbereiche übertragen können.

Auf diese Weise ist ein transparenter Unterricht mit klarer Formulierung der Lernziele und Aufgabenstellungen, kleinschrittiger Strukturierung der Lernphasen, der Aufbereitung didaktisch-methodisch sinnvoller Unterrichtsmaterialien, durchdachten

Sozial- und Arbeitsformen, der Betreuung und Unterstützung der Lernenden von entscheidender Bedeutung im mediengestützten Lehr-Lern-Prozess. Zudem erfordert medienunterstützte Lehre die entsprechende berufliche Qualifikation und Medienkompetenz (digital literacy) der Lehrperson bei der Planung und Durchführung des Unterrichts sowie ihre kritische Analyse des Medienansatzes im Unterricht.

Fazit

Elektronische und digitale Medien gewinnen zusehends an Bedeutung und Beliebtheit im Fremdsprachenunterricht. Sie verändern den Arbeitsalltag für Lehrende und Studierende stark, sofern diese Ressourcen und Instrumente systematisch in die Lehre integriert werden. Vor diesem Hintergrund lag der Fokus der vorliegenden Untersuchung auf dem Blended Learning.

Das crossmediale Blended-Learning-Konzept basiert auf der Kombination mehrerer Konstituenten: digitale und elektronische Lernmedien, handlungs- und interaktionsorientierte Lernmethoden, visualisierte, portionierte und binnendifferenzierte Unterrichtsmaterialien, wechselnde Arbeits- und Sozialformen, kursraumübergreifende Unterrichtsplanung und -Durchführung, transparenter Unterricht und komplexes Unterrichtsdesign.

Die nachhaltige Verbesserung und Modernisierung der Lehre mit Hilfe digitaler Medien ist ein wesentliches Argument für deren Einsatz. Das Problem ist zunächst die Überforderung der Lehrperson, die bei der Ausführung der Arbeitstätigkeit nicht nur entsprechende berufliche Qualifikation und Medienkompetenz nachweisen soll, sondern auch diese je nach Aufgaben mit Kenntnissen, Fertigkeiten und Kompetenzen eines Coaches, Moderators, Schauspielers, Autors, Technikers, Designers etc. kombinieren soll, was eher ein Wunschtraum als Realität ist. Aus der Summe der dargestellten Teilprobleme entstehen Risiken für die Sicherung der Qualität der Lehre, die evidenzbasierte Forschung verlangen.

Das Erproben und die Reflexion des Medienansatzes im hybriden Unterricht

sowie des neuen Konzepts des Fremdsprachenunterrichts soll im Rahmen der Praxiserkundung im Unterrichtsraum wie in einem Versuchslabor empirisch und kritisch erfolgen. Dabei sind implementierbare Kriterien und Kontrollmechanismen für nachhaltige Qualität gemischten Lernens als nützliche Hilfe für die Lehrenden auszuarbeiten.

KAPITEL 4 / CHAPTER 4 [4]
HISTORIOGRAPHY AND METHODOLOGICAL FOUNDATIONS OF RESEARCH ON THE FORMATION OF GENDER CONSCIOUSNESS UKRAINIAN SOCIETY of the late XX-early XXI cent.

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-005

Вступ.

Успішний розвиток та формування сучасної України повинні ґрунтуватися на усвідомленні цінності людського життя, важливості повноцінного та гармонійного розвитку кожної особистості, забезпеченні прав людини, необхідності створення умов для самореалізації людського потенціалу. Це можливо тільки за умови забезпечення ґендерної рівності. Невипадково в Декларації тисячоліття Організації Об'єднаних Націй, прийнятій Генеральною Асамблеєю ООН 18 вересня 2000 р. закріплено норму: «Рівні права і можливості жінок і чоловіків повинні бути гарантовані». У Підсумковому документі 131-ї Асамблеї Міжпарламентського союзу (організації, яка об’єднує парламенти понад 160 країн світу), прийнятому 16 жовтня 2014 р. у Женеві зазначено, що жодна країна не може констатувати, що їй вдалося досягнути рівності, та наголошено, що «ґендерна рівність лежить в основі прогресу, миру та розвитку. Якщо ми прагнемо досягнення миру і безпеки у світі, подолання бідності та забезпечення сталого розвитку, то повинні докласти всіх зусиль для досягнення цієї мети».

Дослідження гендерного світогляду, витоків його формування, розвитку та усталення дозволяє в значній мірі визначити ролі окремих компонентів гендера та вплив гендерних відносин на гармонізацію соціальної, політичної та інших сфер життєдіяльності.

Мета і завдання дослідження. *Метою* дослідження є формулювання теоретично обґрунтованих висновків щодо історіографічного та методологічного підгрунтя для вивчення питання становлення гендерної свідомості українського суспільства у новітні часи, коли в умовах сучасності

[4] **Authors:** *Chumak Oxana Victorivna*

розвивається усталене поняття необхідності правової рівності, свободи та справедливості.

Зазначена мета зумовила постановку і розв’язання таких *завдань*:

1. Вивчити історичні передумови формування гендерної свідомості громадян у кін. XX - поч. XXI ст.ст.. у працях та підходах провідних вчених, схарактеризувати та структурувати історіографічну базу наукового дослідження;

2. Проаналізувати та узагальнити методологічні підходи до вивчення означеної теми, розробити на їх основі структурований апарат для вивчення формування гендерного світогляду на теренах сучасної України.

4.1. Історіографія досліджень формування ґендерної свідомості українського суспільства кін. XX -поч.XXI ст.ст.

Питання формування гендерної свідомості в Україні у кін. XX - поч.XXI ст.ст. широко представлено в працях вітчизняних науковців, причому ця проблематика цікавить вчених різних напрямків – від історичного до державно-управлінського.

Установлено, що дослідження формування гендерної свідомості українського суспільства на сьогодні здійснювалось за такими напрямками:

Історично-ретроспективний – ідея ґендерної рівності та її становлення в українському суспільстві;

Педагогічний: 1) підготовка спеціалістів соціальної сфери до реалізації ідеї ґендерної рівності в професійній діяльності; 2) реалізація ідеї ґендерної рівності в навчанні студентів; 3) формування ґендерної культури в студентів;

Філософський – філософський аналіз ґендерної свідомості українців у різні етапи свого формування.

Організаційно-правовий – управління процесами формування ґендерної політики в Україні;

Теоретико-правовий: 1) правові та інституційні засади регулювання та

розвитку рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні; 2) взаємодія інститутів держави та громадянського суспільства в забезпеченні рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні;

Державно-управлінський – діяльність з державного управління, теорії, що відносяться до неї, відомості про історію державного управління, тенденції розвитку.

Потрібно зазначити, що більшість наукових праць належать жінкам, що, на думку автора, є свідченням того, що саме жінки найчастіше зазнають дискримінаційних проявів за ґендерною ознакою.

Історично-ретроспективний напрямок.

У дисертації І.П. Андрусяк «Ідея ґендерної рівності в українській правовій думці другої половини XIX століття» розкриваються особливості виникнення, становлення і розвитку ідеї ґендерної рівності в українській правовій думці, по-новому трактується проблема історичних джерел однієї із сучасних ключових засад успішного функціонування суспільства [69, с. 7]. У роботі добре проаналізовано історико-правові аспекти рівності прав і свобод жінок і чоловіків, про що свідчать результати здійсненого дослідження, які можуть бути корисними як для Верховної Ради України, так і органів виконавчої влади України в контексті проведення суспільних заходів, спрямованих на утвердження ґендерної рівності в Україні.

Дослідженню проблем паритетної демократії, історії жіночого руху, прав жінок та ґендерної політики присвячені численні праці Л. І. Кормич. Це, зокрема «Права жінок в Україні: правотворчість і правозастосування в історії і сучасності» (2000) [71], «Політика рівних прав – єдиний шлях до політичної стабільності» (2001), [72], «Юридична освіта як чинник формування ґендерного аспекта правосвідомості суспільства» (2003) [73]. Тут проаналізовано різні аспекти правового статусу жінок, в тім числі й на українських землях у попередні історичні періоди, важливість та актуальність забезпечення ґендерної рівності як умови стабільного та ефективного розвитку суспільства. Наведені назви статей дають змогу дослідити момент появи самого терміна «ґендер» в юридичних

наукових дослідженнях у сучасній Україні.

У цей самий період почала наукові студії над історичними та теоретичними аспектами ґендерної проблематики Н. В. Аніщук. Ці питання розглянуто в таких її працях, як «Правові засади ґендерної демократії в Україні» (2000) [74], «Правове становище українських жінок в історичному минулому» (2002) [75], «Історичний розвиток виборчого права жінок в світі» (2003) [76], «Правове становище жінок за давньоруським законодавством» (2003) [77]. Проблема ґендерного насильства у правовому житті України знайшла своє ґрунтовне осмислення у відповідній монографії цієї авторки [78], «Жінки в адвокатурі: історія і сучасність» [79], у якому проаналізовано виборювання жінками права на професію, в цьому випадку професію адвоката як в загальносвітовому контексті, так і в державах, до складу яких входили ті чи інші частини українських земель.

Педагогічний напрямок.

У галузі педагогічної науки можна назвати дослідження Н.О. Приходькіної «Педагогічні умови реалізації ґендерного підходу у фаховій підготовці студентів гуманітарних спеціальностей») [59]. Значення праці для вітчизняної науки, а також вчення про рівність прав і свобод жінок і чоловіків в Україні, таке ж, як і попередньо проаналізована робота. Н.О. Приходькіна так само розв’язує завдання врахування ґендерного підходу до педагогічній діяльності та підготовки студентів на основі концепції рівності прав і свобод жінок і чоловіків. Значення праці для вітчизняної науки також є ідентичним – окремі висновки цієї дисертації можуть бути використані і в правових дослідженнях.

С.М. Гришак у дисертації «Підготовка майбутніх спеціалістів соціальної сфери до реалізації ідеї ґендерної рівності в професійній діяльності» теоретично обґрунтувала та розробила концепцію умов та змісту підготовки майбутніх спеціалістів соціальної сфери до реалізації ідеї ґендерної рівності в професійній діяльності. Окрім того, проведено комплексне дослідження таких категорій, як гендер, ґендерний підхід, ґендерна стратифікація суспільства, ґендерні ролі, ґендерні стереотипи, ґендерна культура, подано теоретичний опис сутності

даних понять [58, с. 7–8]. А втім, хоча ця праця має педагогічний характер, а не правовий, все ж таки окремі загальнотеоретичні висновки є корисними для будь-якої сфери вітчизняної науки. С.М. Гришак надала визначення низці понять, які є широковживаними в усіх сферах науки, а отже, окремі висновки цього дослідження можуть бути використані і в правових дослідженнях.

Ще одним дослідженням у сфері педагогічної науки є робота О.І. Васильченко «Соціально-педагогічні умови формування ґендерної культури студентів університету». Дисертацію присвячено проблемам формування ґендерної культури студентів, обґрунтовано структуру ґендерної культури (ґендерні знання, цінності та норми), а також сформульовано критерії підвищення ґендерної культури в студентів [67]. Значення роботи полягає у формулюванні методів педагогічного впливу, спрямованого на формування в суспільстві розуміння сутності та значення ґендерної рівності.

Соціологічний напрямок.

Дисертація О.О. Стрельник «Ґендерна нерівність та соціальний статус жінки в сучасному українському суспільстві» [55] має соціологічний характер. Її значення для вітчизняної науки полягає в тому, що запропоновано визначення ґендерної нерівності як розходження статусних позицій жінок і чоловіків у різних сферах життєдіяльності суспільства, зумовлене впливом ґендерного фактору на можливості формування та реалізації їх соціального потенціалу. Також О.О. Стрельник систематизувала теоретичні підходи, що сформувались у межах різних соціально- гуманітарних дисциплін, до вивчення та інтерпретації ґендерної нерівності.

Водночас соціологічний характер цієї праці обумовив її досить специфічний зміст, а тому багато одержаних результатів не вплинули на розвиток правового вчення про рівність прав і свобод жінок і чоловіків в Україні.

Не меншої уваги заслуговує праця Т.О. Марценюк «Інституційні засади регулювання ґендерних відносин». Робота стосується галузі соціологічної науки та має певне значення для розуміння рівності прав і свобод жінок і чоловіків у суспільстві. Так обґрунтовано необхідність упровадження цілісного

інституційного механізму регулювання і дослідження ґендерних відносин в Україні як необхідної умови досягнення ефективності процесу регулювання та модифікації ґендерного порядку загалом у бажаному для суспільства напрямі. На основі вивченого шведського досвіду показано роль фахових соціологічних ґендерних досліджень як важливої складової процесу регулювання ґендерних відносин в Україні [62, с. 11].

У колективній праці Оніщенко Н. М., Матвієнко О. В., Берези С. В., Томашевської М. О. «Європейський правовий вимір ґендерно чутливої політики» обґрунтовується думка, що ґендерні відносини мають бути насамперед врегульовані правом і вивчені правовою наукою, наголошують на тому, що саме право тривалий час заперечувало права жінки як повноцінного, повноправного члена суспільства, учасника правовідносин, тому ці деформації мають бути враховані та виправлені сучасними ґендерно чутливими правовими концепціями та доктринами. Також аналізується співвідношення прав особи і ґендерного статусу, правове забезпечення ґендерної політики [56, с. 4–5]. Зважаючи на викладене, можна впевнено констатувати, що дослідження є важливою складовою з погляду визначення загальнотеоретичних основ щодо розуміння таких понятійних категорій, як «гендер», «ґендерний статус», «ґендерна політика» тощо.

Філософський напрямок.

На окрему увагу заслуговує праця Ю.В. Івченко «Філософсько-правовий аналіз ґендерної політики», де вперше у вітчизняній суспільствознавчій думці було виконано комплексний філософсько-правовий аналіз ґендерної політики в Україні. Принциповим при цьому було теоретичне осмислення проблеми рівності жінок і чоловіків, що передбачає реорганізацію, поліпшення, удосконалення й оцінку процесів прийняття рішень для впровадження принципу ґендерної рівності в усі сфери державної політики, які прямо чи опосередковано стосуються життя жінок і чоловіків [61, с. 5].

Теоретико-правовий напрямок.

Першою працею, присвяченою питанням рівності прав і свобод жінок і

чоловіків в Україні, є дослідження Н.Б. Болотіної «Соціальне законодавство України. Ґендерна експертиза» (2001 рік), яке вважається першою спробою проаналізувати соціальне законодавство України в контексті ґендерної рівності, адже в роботі досить ґрунтовно та досконало визначено основні проблеми та виявлено недоліки чинних на той час правових норм соціального законодавства України стосовно ґендерної рівності та запропоновано власні шляхи вдосконалення способів забезпечення ґендерного паритету [51]. Незважаючи на те, що рівність прав і свобод жінок і чоловіків в Україні була встановлена ще в нормах Конституції України [1] 1996 року, утім упродовж тривалого часу цьому питанню науковці взагалі не приділяли уваги. А втім, починаючи із 2001 року, науковий інтерес до цього питання лише зростав. І в подальшому з кожним роком кількість таких праць поступово збільшувалась, як і напрями, за якими проводилися відповідні дослідження. У праці Н.Б. Болотіної зазначається, що внаслідок сучасних законодавчих змін у цьому напрямі (зокрема, прийняття Законів України «Про забезпечення рівних прав та можливостей жінок і чоловіків» № 2866-IV від 08.09.2005 [2], «Про засади запобігання та протидії дискримінації в Україні» № 5207-VI від 06.09.2012 [45] та низки інших нормативно-правових актів) дослідження у питаннях законодавчого забезпечення рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні вже втратило свою актуальність, проте у цілому треба зауважити, що внесок Н.Б. Болотіної в розвиток інституту рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні є суттєвим.

Варто відзначити працю Т.Р. Деметрадзе «Конституційний принцип рівності прав жінки і чоловіка: поняття, зміст, механізм його реалізації та захисту» [50]. Саме тому питання історіографії досліджень формування гендерної свідомості українського суспільства у новітні часи є особливо актуальним та потребує першочергово визначення вже наявних здобутків науки у вказаній тематиці.

Дослідження З.В. Ромовської «Сімейне законодавство. Ґендерна експертиза» (2001 рік) є актуальним та цікавим навіть за сучасних умов державно-правового розвитку України. Хоча сімейно-правові відносини були

видозмінені у зв'язку з прийняттям Сімейного кодексу України [41], проте окремі здобутки вченої в цьому напрямі є актуальними й дотепер. Наприклад, вчена визначила, що тільки ґендерно справедливий підхід до законодавства може створити ґендерно справедливі умови для самоутвердження рівноправності соціальних статей у сімейних відносинах [52, с. 13]. І таке твердження, безумовно, заслуговує на увагу в контексті розуміння та застосування ґендерних аспектів, загалом, у різних правових інститутах, як і низка інших тверджень. Водночас дослідження проводилося в процесі прийняття Сімейного кодексу України [41], який і без того протягом 20 років зазнав суттєвих змін. Тому щодо багатьох положень праця не є актуальною в питаннях законодавчого забезпечення рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні.

Фундаментальною працею з правового становища жінки в аспекті ґендерної рівності є дослідження О.Р. Дашковської «Правове становище жінки в аспекті ґендерної рівності: загальнотеоретичний аналіз», у якому проаналізовано розвиток правового становища жінки з погляду ґендерної рівності. Зокрема, О.Р. Дашковська довела, що ґендерна рівність, яка передбачає насамперед рівні можливості чоловіка і жінки, забезпечується не лише закріпленням рівності перед законом разом із забороною дискримінації, але й політикою позитивних дій. Також обґрунтовано положення, що рівність чоловіка і жінки не варто трактувати як ідентичність їх правового статусу; у тій сфері, що не пов'язана з природними відмінностями чоловіка і жінки, їх юридична і фактична рівність може збігтися. Так само запропоновано нове визначення поняття «гендер» як соціальна приналежність до певної статі, як уявлення кожного індивіда про рольові характеристики та поведінкові особливості індивідів тієї статі, до якої він належить [60, с. 6–7]. О.Р. Дашковська фундаментально підійшла до розкриття того, що, враховуючи фізіологічні відмінності чоловіків і жінок, правовий статус обох статей не можна ототожнювати. Незважаючи на принципи рівності прав і свобод, жінкам притаманні права і свободи, якими не можна наділити чоловіків.

Не менш комплексно до визначення загальнотеоретичних основ ґендерного

права України підійшла й Н.В. Аніщук у монографії «Основи ґендерного права України», де визначено поняття системи ґендерного права як обумовленої характером ґендерних відносин внутрішньої структури, основними елементами якої є ґендерно-правові інститути та норми. Також підкреслено, що, на відміну від багатьох галузей вітчизняного права (конституційне, цивільне, трудове та ін.), у ґендерному праві поки що не сформовані його підгалузі [16, с. 127]. Потрібно відзначити, що робота є фундаментальною в аспекті визначення основних правових категорій ґендерного права України, бо в ній описано поняття, визначено систему та сформовано власну класифікацію ґендерного права як інституту. До того часу ніхто із вчених раніше так не досліджував вказану тематику. Не зважаючи на це, у зв'язку з реформуванням правової системи та появою нових підгалузей у праві ця праця має бути суттєво перероблена та доповнена.

Організаційно-правовий напрямок.

Значущою є праця К.Б. Левченко «Управління процесами формування ґендерної політики в Україні (організаційно-правові аспекти)», у якій уперше у вітчизняній правовій науці комплексно досліджено організаційно-правові засади управління процесами формування ґендерної політики та сформульовано низку нових положень та висновків, зокрема: 1) розроблено основи теорії управління процесами формування ґендерної політики в Україні; 2) визначено найпродуктивніші теоретико-методологічні засади дослідження процесів управління формуванням та впровадженням ґендерної політики в Україні; 3) схарактеризовано сутність терміна «ґендерна політика»; 4) названо принципи, цілі та завдання, напрями ґендерної політики на сучасному етапі розвитку Української держави та суспільства; 5) на основі вивчення досвіду країн з розвинутою демократією у правовому та політичному вирішенні проблем і досягненні ґендерної рівності запропоновано шляхи щодо її впровадження в Україні; 6) визначено найефективніші заходи з удосконалення законодавчого забезпечення формування та розвитку ґендерної політики в Україні; 7) здійснено класифікацію сфер діяльності та участі неурядових організацій у формуванні та

впровадженні ґендерної політики в державі тощо [23, с. 7; 54, с. 102-104]. Результати цього дослідження є актуальними і зараз у контексті подальшої розробки політологічних, соціологічних та правових досліджень. Однак деякі важливі питання, зокрема щодо зарубіжного досвіду формування та впровадження ґендерної політики, не розкриті.

Дисертація Т.М. Краснопольської «Взаємодія інститутів держави та громадянського суспільства в реалізації ґендерної політики України», яка стосується галузі політичних наук і в якій проаналізовано сучасний стан механізмів формування та реалізації ґендерної політики в Україні, визначено роль громадянського суспільства в її становленні, а також теоретично обґрунтовано напрями їх удосконалення з використанням прогресивного зарубіжного досвіду. Теоретично обґрунтовано організаційно-правовий механізм взаємодії інститутів держави та громадянського суспільства у сфері ґендерної політики в Україні, а також комплексно проаналізовано систему національних, міжнародних та регіональних політико-правових актів як у сфері взаємодії інститутів держави та громадянського суспільства, так і щодо регулювання ґендерної політики [66, с. 5].

Державно-управлінський напрямок.

В.В. Черняхівська в дисертації «Ґендерна політика в системі державного управління: Україна та європейський досвід» [68] дослідила європейський досвід рівності прав і свобод жінок і чоловіків, проаналізувала історію впровадження ґендерної рівності в європейських державах, дослідила законодавство про рівність прав і свобод окремих із них. Окрім того, запропоновано вдосконалити законодавство України про рівність прав і свобод жінок і чоловіків, а отже, названа праця має важливе значення і для юридичної науки нашої держави.

Отже, на сьогодні проблематика рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні є предметом досліджень різних напрямків історичної науки та інших наук – юриспруденції, педагогіки, соціології, політології, державного управління тощо.

Водночас можна найти прогалини в головних напрямках з цієї

проблематики, наприклад, в соціологічному, філософському, державно-управлінському напрямках налічується досить небагато праць.

Як уже зазначалося вище, до 2001 року досліджень, присвячених рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні, фактично не було. З 2001 року розпочинається теоретичний розвиток цієї сфери, який продовжується і до цього часу. Тобто, виділяючи в історіографії досліджень рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні етапи розвитку, треба виділити такі етапи:

1- й (1991–2001 рр.) характеризується відсутністю наукових досліджень рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні;

2- й (2001 рік – дотепер) – характеризується перманентним науковим інтересом до питання рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні з боку науковців галузей юридичної науки, педагогіки, соціології, політології, державного управління тощо.

4.2. Методологічні основи дослідження формування ґендерної свідомості сучасного українського суспільства.

Не менш важливим питанням є аналіз методології досліджень формування гендерних засад, засад рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні. Під методологією в науковій літературі розуміється сукупність послідовних дій практичного виконання певних дослідницьких процесів, їх процедур і операцій. Дослідження будь-яких питань потребує розробки методології, адже методологія є передумовою досягнення поставленої дослідницької мети. Методологія кожного окремого дослідження конкретна та унікальна, залежить від характеру об’єкта та предмета вивчення, мети наукового пошуку, загального рівня кваліфікації, науково-дослідницького досвіду, наукового потенціалу, креативності та інших властивостей дослідників. Саме тому для вивчення формування гендерної свідомості українського суспільства у новітні часи необхідно встановити таку систему методів, яка, по-перше, є ефективною для

досліджень таких питань, про що свідчить аналіз праць вітчизняних науковців; по-друге, дозволить максимально досконало розкрити питання гендерного світогляду жінок і чоловіків в Україні.

Тобто методологія – це сукупність методів проведення пізнавальної діяльності, які сприяють досягненню науковцем поставленої мети та завдань дослідження. У Великому тлумачному словнику сучасної української мови метод визначається як прийом або система прийомів, що застосовується в якій-небудь галузі діяльності (науці, виробництві тощо) [33, с. 664]. Будь-яка наукова сфера характеризується власною унікальною системою методів, які і потрібно встановити в цьому дослідженні, і сфера гендрної свідомості з цього не є винятком.

О.М. Руднєва описала ґендерну рівність у праві України в праці «Ґендерна рівність у праві України», яка базувалась на сукупності методів і прийомів наукового пізнання [53, с. 4–5]. Для розбору природи ґендерної рівності використовувалися прийоми правової антропології, методи аналізу й синтезу, метод єдності логічного й історичного. За допомогою історико-правового методу опрацьовувалися передумови формування положення рівності статей [53, с. 4–5]. Системність дозволила прослідкувати розвиток домінанти ґендерної рівності в законодавстві, а також окреслити проблематику дискримінації жінок і утиснення їхніх прав. Логіко-семантичний метод посилив дослідження понятійного апарату [53, с. 4–5].

О.О. Стрельник у праці «Ґендерна нерівність та соціальний статус жінки в сучасному українському суспільстві» використала як комплекс загальнонаукових методів (методи аналізу і синтезу, індукції та дедукції, порівняльного аналізу, типологізації та систематизації), так і методологічні положення структурно-функціонального, діяльнісно-структурного та системного підходів. Зокрема, на думку авторки, методологія системного та діяльнісно-структурного підходів дозволила виділити складові системи ґендерних нерівностей та факторів, що на них впливають. Використання структурно-функціональної методології сприяло розкриттю особливостей

прояву соціального статусу та потенціалу жінки [55, с. 5– 6].

К.Б. Левченко в дисертації «Управління процесами формування ґендерної політики в Україні (організаційно-правові аспекти)» використала сукупність методів та прийомів наукового пізнання [54, с. 5–6]. За допомогою логіко-семантичного методу поглиблено понятійний апарат.

У дисертації «Формування та реалізація державної ґендерної політики в Україні» Г.В. Даудова застосувала сукупність загальнонаукових методів, а саме: історичний, правовий методи, метод порівняльного аналізу, метод соціологічних досліджень та інші [70, с. 3]. Зокрема, історичний і правовий метод, а також метод порівняльного аналізу використано для опису наявної в суспільстві ґендерної нерівності та підходів до визначення соціального статусу жінки. На основі цих же методів узагальнено досвіду становлення та реалізації ґендерної політики в демократичних країнах та організаційно-правового забезпечення рівності чоловіків і жінок у вітчизняному суспільстві. Метод соціологічних досліджень дозволив проаналізувати емпіричну інформацію про участь жінок у державному управлінні, так само системно-структурний та логічний методи дали змогу визначити масштаби та форми обмеження прав жінок у вирішенні питань суспільного життя, обґрунтувати механізми їх інтеграції в систему управління державою. Для встановлення ідеологічних уявлень у соціумі про мотиви поведінки чоловіків і жінок у роботі використано структурно-функціональний та психологічний підходи. Окрім того, Г.В. Даудова застосовує й інші методи, такі як: кількісного та якісного аналізу для дослідження ролі й статусу жінки в політичній діяльності; історичний та діалектичний – для встановлення ґендерних аспектів у прийнятті управлінських рішень; індукції та дедукції, аналізу та синтезу – для аргументування шляхів реалізації та вдосконалення ґендерної політики в Україні.

Н.О. Приходькіна в праці «Педагогічні умови реалізації ґендерного підходу у фаховій підготовці студентів гуманітарних спеціальностей» використала комплекс теоретичних та експериментальних методів [59, с. 3–4]. Теоретичні методи були використані дослідницею для аналізу та узагальнення літератури з

проблем ґендерності, інтеграції ґендерного підходу у вітчизняну систему вищої освіти, навчально-методичних праць і передового досвіду закладів вищої освіти з упровадження ґендерної тематики в освітній процес; конкретизації сутності ґендерності та специфіки ґендерного підходу як нової методології пізнання педагогічних явищ і концепції педагогічної діяльності; моделювання ґендерно-орієнтованої технології у фаховій підготовці студентів й порівняння її ефективності з традиційною. Так само експериментальні методи дослідниця розподіляє на дві групи: емпіричні та статистичні.

Методологічною основою дисертації Ю.В.Івченко «Філософсько-правовий аналіз ґендерної політики в Україні» є такі методи: історико-правовий, метод комплексного підходу, герменевтичний метод та методи порівняльного правознавства й категоріально-термінологічного аналізу [61, с. 15]. З наведеного вище випливає, що для вивчення передумов становлення етико-правового принципу ґендерної рівності, а також основних тенденцій розвитку ґендерної паритетності у світовій практиці використано історико-правовий метод; метод комплексного підходу застосовано для синтезу філософських, правових, політологічних, соціологічних джерел та розуміння сучасних підходів до формування ґендерної політики. На основі методу порівняльного правознавства було проведено глибинний аналіз міжнародно-правового надбання регулювання ґендерної політики та зроблено порівняння ґендерної проблеми в законодавстві України. Для визначення проблематики ґендерної рівності в державній політиці України та встановлення стану ґендерного питання в системі ОВС України використано метод системно-структурного аналізу. Для вибудовування понятійного апарату, зокрема поняття «ґендер», застосовано герменевтичний метод та метод категоріально- термінологічного аналізу.

У процесі дослідженні взаємодії інститутів держави та громадянського суспільства в реалізації ґендерної політики України Т.М. Краснопольська використала міждисциплінарний підхід для комплексного аналізу теми [66, с. 4–5]. Так серед інших на всіх етапах роботи автор застосувала діалектичний метод, за допомогою якого видалося можливим визначити базові закономірності

розвитку ідеї ґендерної рівності та особливості її реалізації в багатьох галузях соціального життя. Загальнологічні методи, як-то аналізу і синтезу, абстрагування, індукції та дедукції, вжито для формування висновків наукової роботи. Структурно-функціональний метод застосовувався для розгляду механізму реалізації ґендерної політики та її складових. Використання неоінституційного підходу дозволило проаналізувати тенденції розвитку, вибору та зміни державних установ та громадянського суспільства, залучених до реалізації ґендерної політики, у їхній взаємодії на різних рівнях. Порівняльний метод дозволив виділити особливості реалізації ґендерної політики в країнах Європи та в Україні. Історичний метод був використаний для аналізі розвитку політичної та правової бази ґендерної політики.

На думку Т.М.Краснопольської, системний метод дозволив глибше зрозуміти всю сукупність ґендерних відносин, що охоплює соціокультурний вимір і його входження до суспільних інститутів. Соціально-психологічний метод застосовувався для порівняльного аналізу чоловічої та жіночої поведінки в цілому, відмінностей у домінантних формах і мотивах такої поведінки, а також для розгляду особливостей жіночого політичного лідерства та його переваг. Біополітичний метод використаний під час розгляду гендеру як соціального конструкту, сучасних наукових шкіл ґендерних відносин, у частині розглянутих досліджень щодо кількості нейронних зв'язків у жінок і чоловіків, а також впливу цих факторів на політичну поведінку та можливості політичної активності осіб різних статей [66, с. 4–5].

О.І. Васильченко в роботі «Соціально-педагогічні умови формування ґендерної культури студентів університету» для розв'язання поставлених завдань використала такий комплекс методів дослідження: теоретичні – аналіз, систематизація й узагальнення наукових положень з проблеми дослідження застосовувалися для уточнення сутності базових понять дослідження; контент-аналіз документації університетів – для з'ясування значущості ґендерного компоненту в змісті навчально-виховної роботи університету; емпіричні – спостереження, опитування, тестування – для визначення рівнів сформованості

ґендерної культури студентів університету, педагогічний експеримент – для перевірки ефективності соціально-педагогічних умов формування ґендерної культури студентів університету; методи статистичної обробки експериментальних даних для виявлення емпіричного розподілу значень компонентів ґендерної культури та значущості отриманих результатів [67, с. 3]. Ця робота має педагогічний характер, саме тому частина використаних методів не є характерними для досліджень правових явищ. Водночас О.І. Васильченко використала низку методів, які використовують інші дослідники рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні, зокрема аналіз та систематизація.

Встановлення методології, яку застосувала Т.Р. Деметрадзе в роботі «Конституційний принцип рівності прав жінки і чоловіка: поняття, зміст, механізм його реалізації та захисту», є особливо важливою для цього дослідження, адже ця праця є одним із небагатьох вітчизняних досліджень, присвячених рівності прав жінки і чоловіка через призму конституційного права. Використано такі наукові методи: аналізу – для виокремлення ознак конституційного принципу рівності прав жінок і чоловіків; абстрагування – для дослідження принципу рівності статей як категорії міжнародних стандартів прав людини і громадянина; індукції – для індуктивного умовиводу про механізм національного забезпечення рівності прав жінки і чоловіка; дедукції – для з’ясування місця та ролі органів, що становлять інституційну систему забезпечення принципу рівності статей у системі органів держави; аналогії – для дослідження компетенції органів державної влади та місцевого самоврядування в галузі рівних прав жінок і чоловіків; діалектичний – для виявлення закономірностей та особливостей, властивих конституційно-правовому регулюванню рівності прав жінок і чоловіків; системний – для дослідження системи суб’єктів реалізації та захисту рівноправ’я жінок і чоловіків; структурно-функціональний – для дослідження структурно-функціональних зв’язків між елементами механізму реалізації та захисту рівних прав жінок і чоловіків; історичний (історико-правовий) – для дослідження історіографії рівності прав жінок і чоловіків; статистичний – для надання певного роду

статичної інформації, пов'язаної з порушенням принципу рівності прав жінок і чоловіків; формально- юридичний – для дослідження конституційно-правового регулювання рівності прав жінок і чоловіків шляхом формулювання та розкриття юридичних понять, конструкцій, з'ясування змісту нормативних актів [50, с. 5–6]. Треба наголосити на масштабності системи методів. Більшість із перерахованих методів є важливими для цього дослідження.

Дисертація І.П. Андрусяк «Ідея ґендерної рівності в українській правовій думці другої половини XIX століття» ґрунтується на комплексі положень, прийомів і підходів, який поєднує філософські, загальнонаукові та спеціально-наукові методи [69, с. 7]. Логічний метод пізнання, наприклад, прийоми аналізу і синтезу, абстрагування вжито для формування методології, джерельної бази та історіографії дослідження. Системно-структурний метод став основою вивчення явища ґендерної рівності як певної системи, яка складається з інституцій, як-то право на освіту, виборче право, майнова рівність тощо й елементів різного рівня, які перебувають у функціональному взаємозв'язку.

І. П. Андруяк на основі діалектичного методу здійснила аналіз розвитку ідеї ґендерної рівності та встановила її фундаментальний взаємозв'язок з парадигмами передового розвитку соціуму. За допомогою соціологічного підходу вчена простежила становлення і розвиток ідеї ґендерної рівності, її становлення в суспільній свідомості. [69, с. 7].

В.В. Черняхівська висвітлила проблему ґендерної політики у своїй дисертації «Ґендерна політика у сфері державного управління: Україна та європейський досвід». У роботі використано комплекс філософських, загальнонаукових, спеціальних наукових методів, які традиційно використовуються для вивчення названої теми. На думку автора, «філософсько-світоглядну основу пізнання становлять ключові положення діалектики, а також системоцентрична та антропоцентрична наукові парадигми, зокрема парадигма людиноорієнтованої держави. Процес пізнання здійснювався з погляду принципів історизму, об'єктивності, різнобічності, взаємодоповнюваності та обґрунтованості, що створило надійну методологічну основу для комплексного

аналізу предмета дисертаційної роботи» [68, с. 3]. Окрім того, використано загальнонаукові підходи й методи. Зокрема, соціокультурний, структурно-функціональний та психологічний підходи стали основою для встановлення причин поведінки чоловіків і жінок у відповідності з наявними стереотипами, звичаєвими та релігійними уявленнями. Засади історико-порівняльного і правового методів дали можливість схарактеризувати український та європейський досвід впровадження ґендерної політики в державне управління; розкрити мотиви наявної в суспільстві ґендерної нерівності та бачення соціальної ролі чоловіків і жінок у системі панівних стандартів. На основі методу соціологічних досліджень проведено аналіз емпіричної інформації про реалізацію домінанти ґендерної рівності в державному управлінні, а системно-структурний та логічний методи застосовано під час встановлення обсягів і форм обмеження прав жінок щодо прийняття рішень та для обґрунтування механізмів їх інтеграції в систему державного управління. Проблемно-тематичний метод використано для розгляду наукової опрацьованості теми дисертації. Метод гіпотези дав змогу розв’язати питання еквівалентної українським реаліям моделі ґендерних взаємин.

Таким чином, оскільки дослідження формування гендерної свідомості українського суспільства у новітні часи здійснюються в рамках декількох наукових сфер, відповідно перелік методів, які використовують автори у відповідних дослідженнях, є доволі специфічним.

У процесі аналізу встановлено, що методологію дослідження гендерної рівності в Україні, окрім методів, становлять також підходи.

Методи можна класифікувати на такі групи:

загальнонаукові,

соціологічні,

загальнологічні та

емпіричні.

Утім соціологічні (метод експертних оцінок; метод соціологічних досліджень; метод статистичної обробки експериментальних даних тощо) та

емпіричні (метод спостереження; метод опитування; метод тестування тощо) є характерними передусім для праць у галузях соціології, політології та педагогіки. У дисертаціях в історичній сфері такі методи фактично не використовуються.

Отже, методологію досліджень формування гендерної свідомості українського суспільства у новітні часи становлять такі методи:

1. Загальнонаукові методи:

1) порівняльно-історичний метод;

2) формально- правовий метод;

3) системний метод;

4) історико-правовий метод;

5) діалектичний метод.

2. Загальнологічні методи:

1) метод аналізу;

2) метод синтезу;

3) метод індукції;

4) метод дедукції;

5) метод абстрагування.

Порівняльно-історичний метод визначається в науковій літературі як зіставлення історичних понять, явищ, процесів одного порядку і з’ясування подібності та відмінності між ними. Відповідний метод застосовується вибірково за обов’язкової умови порівнюваності об’єктів.

Формально-правовий метод пояснюється виявленням та уточненням змісту права через вираження і фіксацію його форми на основі загальносоціальної методології, що включає в себе діалектично- матеріалістичний підхід як невід’ємну сферу пізнання.

Системний метод має на меті дослідження об’єкта не як сукупності її складових, а як системи та цілісного утворення. Метод, який дозволяє дослідити явище у всьому різноманітті зв’язків, системи цінностей, пріоритетів. Він дає можливість встановити внутрішні зв’язки, що існують у праві в цілому, є його

основою, зв'язати основні ціннісні підходи в праві з окремими нормами і правовими ситуаціями. Використання системного методу дозволило О.М. Руднєвій прослідкувати розвиток ґендерної свідомості в нормативно-правовій системі України новітніх часів, а також окреслити проблематику дискримінації жінок і утиснення їхніх прав [26, с. 4–5; 53, с. 118-119].

Історико-правовийметод В.В. Ільков визначає як метод, що дозволяє розглянути кожну проблему та кожний окремий елемент у його історичному розвитку, простежити генезис проблеми в її складових елементах. За допомогою історико-правового методу О.М. Руднєва дослідила питання передумов формування положень рівності статей [26, с. 4-5]. Так само Т.Р. Деметрадзе використав відповідний метод для дослідження історіографії рівності прав жінок і чоловіків [50, с. 5–6]. Отже, історико-правовий метод дозволяє дослідити, у який спосіб відбувалось становлення ґендерної свідомості українського суспільства та встановити передумови сучасного стану рівності прав і свобод жінок і чоловіків.

Діалектичний метод є провідним методом наукового пізнання, який не залежить від тимчасових історичних, економічних, політичних та інших умов, полягає у визначенні сутності різноманітних правових явищ, їх змісту, причин їх виникнення. Діалектичний метод дозволив Т.М. Краснопольській визначити базові закономірності розвитку ідеї ґендерної рівності та особливості її реалізації в багатьох галузях соціального життя [66, с. 4-5].

Іншою групою методів досліджень є загальнологічні методи (метод аналізу, метод синтезу, метод індукції, метод дедукції, метод абстрагування тощо). Такі методи застосовуються для формулювання менш масштабних висновків. Аналіз передбачає роздроблення цілого на складові елементи, тобто виділення ознак предмета для вивчення їх окремо як частини єдиного цілого; синтез являє собою з'єднання отриманих у процесі аналізу частин у єдине ціле; індукція – це спосіб міркування від приватних суджень до загального судження, установлення загальних правил і законів на підставі вивчення окремих фактів і явищ; дедукція – це спосіб міркування від загального судження до приватного судження,

пізнання окремих фактів і явищ на підставі знання загальних законів і правил. Варто зауважити, що загальнологічні методи зазвичай використовуються в комплексі – застосування методу аналізу означає необхідність застосування методу синтезу. Так само в комплексі застосовуються і методи індукції та дедукції.

Окрема категорія, яку виділено як елемент методології досліджень формування гендерної свідомості українського суспільства у новітні часи – підходи. Аналіз праць у сфері гендерних засад продемонстрував, що методологію досліджень рівності прав і свобод жінок і чоловіків в Україні також становлять такі підходи: 1) структурно-функціональний підхід; 2) діяльнісно-структурний підхід; 3) системний підхід; 4) неоінституційний підхід; 5) соціологічний підхід; 6) соціокультурний підхід; 7) психологічний підхід. Водночас, беручи до уваги специфіку сфери форування гендерної свідомості українського суспільства у новітні часи, варто наголосити, що у відповідних дослідженнях може використовуватись значно ширше коло підходів, характерних і для інших галузей науки. Підходи відрізняються від методів тим, що являють собою використання авторами певних інструментів, характерних для інших наук, відмінних від юридичної. Тож, застосовуючи той чи інший підхід, дослідник урізноманітнює свою дослідницьку техніку та поглиблює зроблені висновки.

Висновки

Підсумовуючи дослідження історіографії та методології досліджень формування гендерної свідомості українського суспільства кін.XX - поч. XXI ст.ст., в цілому, можна дійти висновку, що це питання належить до сфери наукових інтересів дослідників різних галузей науки, зокрема й історичної. На сьогодні в науковій доктрині нашої держави наявні десятки праць, присвячені тим чи іншим аспектам ґендерної рівності жінок і чоловіків. Незважаючи на те, що впродовж тривалого часу це питання не досліджувалось узагалі, останнім часом кількість наукових праць, присвячених формуванню гендерної свідомості українського суспільства у кін.XX - поч. XXI ст.ст. стрімко, зростає, що може констатувати факт вдосконалення гендерних уявлень українців на сучасному етапі розвитку та обумовлює позитивні трансформаційні процеси в галузі гендерної рівності українського суспільства в майбутньому, тим не менш, і сьогодні існують вагомі прогалини у вивченні означеної теми, що робить її подальше дослідження вкрай важливим та актуальним.

KAPITEL 5 / CHAPTER 5 [5]
TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE CREATION OF MEDICINES FOR TOPICAL APPLICATION

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-027

Вступ.

Основними умовами дії лікарського засобу (ЛЗ) є вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з лікарської форми (ЛФ), проникнення через біологічні мембрани та транспортування до місця дії [1]. Вивільнення лікарських речовин з ЛФ є початковою та дуже важливою стадією забезпечення терапевтичної дії. Вирішальне значення на цьому етапі мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості АФІ та допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в’язкість та інші), природа та кількість основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, вид ЛФ і технологічні операції, здійснені при її виготовленні [1, 2, 3].

1. М’які лікарські засоби. Є. В. Гладухом пропонується класифікувати м’які ЛЗ за ознаками, наведеними на (рисунку1) [4].

Ознаки класифікації м’яких лікарських засобів

- **Тип отримання:** безформні; формовані.
- **Характер дії:** поверхнева; глибока.
- **Місце нанесення:** дерматологічні; офтальмологічні; назальні; ректальні; вагінальні; уретральні; стоматологічні.
- **Консистенція:** лініменти; власне мазі; гелі; креми; пасти; сухі мазі.
- **Тип дисперсної системи:** гомогенні; гетерогенні.

Рисунок 1 Класифікація м’яких лікарських засобів

М’які ЛЗ відзначаються наступними особливостями: повинні мати високий

[5] ***Authors:*** *Snizhynskyi Serhii*

ступінь адгезії; АФІ зі складу ЛЗ мають добре вивільнятися з основи, забезпечуючи точність дозування й підтримання необхідної концентрації в місці нанесення, проте не мати резорбтивної дії; компоненти ЛЗ не повинні мати подразнювальну дію; не повинні спостерігатись прояви побічної дії; м’який ЛЗ має бути зручним у використанні; ЛЗ повинен зберігати фізико-хімічні параметри протягом встановленого терміну придатності [3].

За даними авторів [5] терапевтичну ефективність ЛЗ слід оцінювати не за складом АФІ, а за сукупними властивостями отриманого за певною технологією фармацевтичного продукту, оскільки активні та допоміжні речовини утворюють певну систему, в якій кожний компонент виконує певні функції – АФІ забезпечують лікувальний ефект, формотворні речовини – фізико-хімічні та споживчі характеристики певної ЛФ. Речовини, які оптимізують певні технологічні процеси, забезпечують отримання ЛЗ, здатного зберігати всі передбачені властивості протягом встановленого періоду часу.

За функціональним призначенням допоміжні речовини, що входять до складу м’яких ЛЗ, Є. В. Гладух рекомендує поділяти на 12 груп: основи-носії; речовини, що підвищують температуру плавлення і в’язкість основ; гідрофобні розчинники; гідрофільні розчинники; емульгатори типу о/в; емульгатори типу в/о; гелеутворювачі; антимікробні консерванти; антиоксиданти; солюбілізатори; віддушки та дезодорувальні речовини; регулятори pH [4].

Давтян Л. Л. зі співавторами запропоновано класифікувати допоміжні речовини за впливом на технологічні і фармакотерапевтичні характеристики м’яких ЛЗ із виділенням наступних груп: носії АФІ – формотворні речовини: гелеутворювачі наповнювачі основи; плівкотворні; піноутворювачі; розчинники; стабілізатори: емульгатори; згущувачі; консерванти; гідрофілізатори; солюбілізатори; пролонгатори; ароматизатори; коригенти; барвники [6].

При створенні м’яких ЛЗ одним із основних фрагментів дослідження є обґрунтований вибір основи-носія, оскільки саме вона в найбільшому ступені впливає на швидкість та повноту вивільнення АФІ [7] та забезпечує оптимальну консистенцію ЛЗ та його споживчі характеристики [6].

Важливою особливістю даної групи ЛЗ є те, що допоміжні речовини складають більше 90 %. При цьому деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати кілька функцій або змінювати призначення залежно від якісного складу ЛФ та особливостей її технології. Все вищенаведене обумовлює важливість раціонального вибору допоміжних речовин із метою забезпечення високої терапевтичної активності та мінімізації побічних ефектів м'яких ЛЗ [8, 9, 10, 11].

Аналіз джерел наукової літератури засвідчив, що основними ЛФ, що застосовуються на сучасному етапі для досягнення топічного ефекту при лікуванні інфекційно - запальних захворювань, є гідрофільні й емульсійні мазі, а також креми та гелі.

Відповідно до класифікації Є. В. Гладуха, мазі – це всесторонньо вільні дисперсні системи з пластичним або пружно-в'язким дисперсійним середовищем [4, 9, 12].

За визначенням В. А. Головкіна зі співавторами, мазі – це системи з високою в'язкістю, що здатні утворювати на поверхні слизових оболонок і шкіри при кімнатній температурі рівний шар, який не стікає, а при підвищенні температури перетворюватись в густу рідину [13].

На сучасному етапі в якості основ для мазей, кремів та гелів застосовується велика кількість компонентів, що утворюють складні фізико-хімічні системи. Так, основи для виготовлення гідрофільних мазей можуть бути розділені на 2 групи: 1) водорозчинні, що містять гідрофільні неводні розчинники (поліетиленгліколь-400 (ПЕГ), пропіленгліколь тощо) і досить великі кількості водорозчинних полімерів (ПЕГ-1500, проксанол-268 та інші); 2) водозмивні, які містять гідрофільні неводні розчинники (ПЕГ-400, пропіленгліколь тощо), водорозчинні полімери (ПЕГ-1500, проксанол-268 та інші), ліпофільні речовини (вищі жирні спирти, вазелін, олія вазелінова, ланолін, віск та інші), а також потребують емульгаторів типу о/в, оскільки являють собою емульсії типу о/в [4].

При виготовленні абсорбційних мазей можливим є застосування гідрофобних основ 2 груп: основи, які є емульсіями типу в/о або о/в/о, до складу

яких можливо шляхом емульгування ввести водні розчини АФІ; основи, що складаються з вуглеводнів і емульгаторів типу в/о, до складу яких можуть бути введені значні кількості водних розчинів лікарських речовин з утворенням емульсії типу в/о [8 – 14].

Дослідженнями, проведеними М.В. Гавриліним та А.В. Підлужною, встановлено підвищення протигрибкової активності мазей, виготовлених на гідрофільних полімерних основах, зокрема основі з вмістом 67,8 ч ПЕО-1500 та 30,0 ч пропіленгліколю (ПГ), у порівнянні з мазями на емульсійних основах [15, 16].

Значну цікавість викликають на сучасному етапі мазеві основи з класу рідкозшитих акрилових полімерів (РАП), перевагами яких є забезпечення пролонгованого ефекту ЛЗ, більш повне та рівномірне вивільнення АФІ, здатність до поглинання секреторних продуктів, висока мукоадгезивна спорідненість, відсутність токсичності і подразнюючої дії, зручність у використанні за рахунок легкого змивання водою та відсутності забруднення одягу [16, 17].

Обґрунтовано доцільність використання гідрофільної основи сополімеру стиролу з малеїновим ангідридом 2 % концентрації для виготовлення мазі, призначеної для лікування запальних гінекологічних процесів із вмістом олійного екстракту прополісу у поєднанні з дибунолом [18].

Перспективним при виготовленні мазей є застосування основи, що складається з 9 частин 8 % водного розчину Na-КМЦ та 1 частини синтетичного сечовино-формальдегідного олігомеру лінійної будови. У водному середовищі зазначені сполуки утворюють полікомплексний гель, що має унікальну особливість будови – здатність до утворення наноструктур із розмірами, які можливо регулювати, що дозволяє використовувати їх в якості носіїв лікарських систем із направленими транспортними властивостями та контрольованим вивільненням АФІ [19].

З метою підвищення седиментаційної та агрегативної стійкості мазей, гелів, кремів застосовуються емульгатори – ПАР і згущувачі, до яких належать похідні

целюлози, пектини, альгінати, бентонітові глини, аеросил та інші [6, 8, 9]. Вибір ПАР здійснюється з урахуванням величини її гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ). При стабілізації емульсійних основ типу о/в застосовуються емульгатори з ГЛБ більшим 10: натрію лаурилсульфат, емульгатор №1, натрій цитостеарилсульфат, твіни, ОС-20, цетилпіридинію хлорид, солі вищих жирних кислот, поліоксиетиленгліколеві ефіри стеаринової кислоти тощо. Емульгатори типу в/о мають ГЛБ менше 10, до них відносяться: вищі жирні спирти, холестерин, спени, пентол, емульгатор Т-2, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, цетилолеат та інші [6, 8].

Емульгатори також відіграють важливу роль у забезпеченні біологічної доступності вагінальних м’яких ЛЗ. За даними В.А. Головкіна зі співавторами з трьох класів ПАР, що застосовують в якості емульгаторів – катіоноактивних, аніоноактивних та неіоногенних – при розробці ЛЗ перевага надається останнім, оскільки їм притаманна хімічна та фізична індиферентність, незмінність у середовищах з різною величиною pH, стійкість до дії електролітів, а також інших компонентів ЛФ [20]. Доведено інгібітуючий вплив на прояв антимікробної та протигрибкової дії лікарських речовин, зокрема метронідазолу, ламізилу, батрафену і клотримазолу, емульгаторів з групи іоногенних ПАР, що входять до складу ЛФ [6].

Креми – це дво - або багатофазні дисперсні системи, в яких компоненти дисперсної фази у вигляді дрібних крапель (діаметром не більше 1 – 5 мкм) розподілені в дисперсійному середовищі; для гідрофобних кремів дисперсійним середовищем є «олія» – рослинні або мінеральні олії, силікони, емульсії типу в/о або о/в/о [20].

Гідрофобні креми виготовляються на основі емульсії в/о або о/в/о та потребують стабілізації відповідними стабілізаторами.

Гідрофільні креми виготовляються на основі емульсії о/в або в/о/в, стабілізовані відповідними емульгаторами. До даної групи належать також колоїдні дисперсні системи, утворені з диспергованих у воді або змішаних водно-гліколевих розчинниках вищих жирних спиртів або кислот, стабілізовані

гідрофільними ПАР [8, 9, 12]. Так, Т. Н. Кравченко при розробці вагінального крему з нітроксоліном, виходячи з гідрофобності лікарської речовини та можливості її введення до складу крему за умови попереднього розчинення в олії рициновій при нагріванні до температури 120 – 125 ^{0}С протягом 20 – 30 хв, досліджено емульсійні основи з гідрофільними розчинниками – гліцерином, ПЕО-400, ПГ та сумішшю ПЕО-400 з гліцерином у співвідношенні 1:1 з додаванням емульгаторів та формотворних речовин. Вивчення параметрів вивільнення АФІ зі складу ЛФ, а також антимікробної активності дозволило запропонувати наступний склад крему: нітроксоліну – 0,75 %, трилону Б – 0,15 %, олії рицинової – 15 %, гліцерину – 10 %, ПЕО – 10 %, емульгатора (суміш моногліцеридів дистильованих (емульгатор МГД) у поєднанні з твін-80 у співвідношенні 5:1) – 3 %, Na-КМЦ – 3 %, води очищеної – до 100 % [6, 14].

При виготовленні емульсійних кремів на основі масляних екстрактів із ЛРС – трави звіробою, квітів нагідок, плодів горобини – в якості основ-носіїв підтверджена доцільність використання ліпофільних речовин (масла какао та вазеліну) при застосуванні в якості емульгаторів твіну-80, МГД, емульгатору Т-2, лецитину або ланоліну безводного [6]. У випадку введення до складу крему водних витяжок з ЛРС цими авторами рекомендовано застосування 4 % гелів метилцелюлози із додаванням 10 % гліцерину для попередження висихання гелю.

На процеси вивільнення БАР з крему, зручність та легкість їх нанесення помітно впливають структурно-механічні характеристики. Досліджувані композиції мали невисокі значення меж текучості, порядку 40Па, що свідчить про зручність їх використання. Інші реологічні характеристики – пластична і ефективна в’язкість, знаходились в межах загальноприйнятого реологічного оптимуму консистенції, що також засвідчило їх оптимальну, з точки зору споживацьких властивостей, консистенцію [21, 22].

Авторами О.Б. Хлєбцовою та С.С. Турченковим обґрунтовано доцільність виготовлення м’яких ЛФ – крему та гелю – на основі густих екстрактів з ЛРС із застосуванням в якості основи-носія водно-гліцеринового гелю метилцелюлози

[6]. На сучасному етапі гелі визнані найбільш перспективною м’якою ЛФ, оскільки мають pH, близький до pH шкіри та слизових оболонок, швидко і рівномірно розподіляються, забезпечуючи вивільнення терапевтично активних компонентів та їх топічну дію. До складу гелів можливо вводити як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, а за потребою – виготовляти суспензійні гелі [23].

Гелі – одно-, дво- або багатофазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, в якому частинки дисперсної фази утворюють просторову сітку; являють собою желеподібні маси, яким притаманні пружність та пластичність [6]. Гелі з водним дисперсійним середовищем (гідрогелі) виготовляються на основах, що складаються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчинника (гліцерин, ПГ, спирт етиловий, спирт ізопропіловий) і гідрофільного гелеутворювача (карбомер, похідні целюлози, трагакант та інші).

Гелі з неводним дисперсійним середовищем (олеогелі) виготовляються на основах, що складаються з гідрофобного розчинника (олія вазелінова, рослинні олії тощо) та потребують використання ліпофільних гелеутворювачів (поліетилен, кремнію діоксид, алюмінієве або цинкове мило тощо) [6, 12].

Ефективність гелів, як і інших м’яких ЛФ, визначає основа-носій та допоміжні речовини, що потребує обґрунтування складу гелю та його технології з урахуванням фізико-хімічних властивостей лікарських та допоміжних речовин для забезпечення слабо-кислого pH середовища та необхідної полярності [23].

Так, О.О. Салій в якості основи-носія вагінального гелю з вмістом 1,5 % метронідазолу і мебетизолу в співвідношенні 1:1, досліджено гліцерогелі Na-КМЦ та пектину яблучного, які забезпечували високий рівень вивільнення АФІ з ЛФ. Також експериментально підтверджено доцільність використання гідрофілізуючих розчинників – ПЕО-400 для виготовлення розчину мебетизолу і диметилсульфоксиду (ДМСО) для виготовлення розчину метронідазолу при введенні їх до складу вагінального гелю. Проведеними подальшими мікробіологічними дослідженнями зафіксовано більшу у 1,5 рази протипротозойну активність та в 1,2 рази більшу протигрибкову активність гелю на основі Na-КМЦ з додаванням ПЕО-400 і ДМСО порівняно з гелем на основі

пектину з аналогічними допоміжними речовинами [24].

Активно досліджуються можливості використання в технології гелів РАП (марки Карбопол, Ареспол), оскільки гелям на їх основі притаманна здатність добре намащуватись на шкіру і слизові оболонки з утворенням тонких гладеньких плівок, які забезпечують пролонговану дію та високий ступінь біодоступності [25]. Гелі на основі РАП традиційно використовуються в концентраціях 0,5 – 1 %, проте додавання компонентів із середньою полярністю або таких, що знижують величину рівня pH, знижують в’язко-пружні властивості гелевих систем, тому для отримання водно-спиртових гелів необхідним є підвищення концентрації полімеру [25, 26].

З метою розширення асортименту гідрофільних основ, які забезпечать розчинність і стабільність нерозчинних або малорозчинних у воді лікарських речовин, Н.П. Половко та О.Г. Башурою вивчено властивості гелів на основі похідних поліакрилової кислоти – карбополу марок 940, 980, «Ultrez 10», «Ultrez 21», 2623 на гідрофільних неводних розчинниках – етиловому спирті, гліцерині, пропіленгліколі, що дозволило рекомендувати карбопол марки 980 для виготовлення гелів із вмістом гідрофобних АФІ [25, 27].

Проведеними подальшими дослідженнями обґрунтовано склад гелевої основи, що містить: карбополу 980 – 1 %, етанолу – 15 %, гліцерину – 35 %, ПЕО 400 – 25 %, ПГ – до 100 %, призначеної для виготовлення гелів з гідрофобними лікарськими речовинами антимікотичної дії – клотримазолом, кетоконазолом, біфоназолом [28].

Вивчення динаміки вивільнення АФІ антимікотиків з основи-носія ЛФ засвідчило більш повне вивільнення лікарських речовин з безводної гелевої основи у порівнянні з емульсійною основою крему [6].

Д.С.Пуляєвим зі співавторами проведено вивчення гелів на основі карбополу «Ultrez 10», що виявило доцільність використання карбополу даної марки в концентрації 1 – 1,5 % для отримання гелів прийнятної консистенції та прозорості, сталими показниками до впливу електролітів, температури і механічної дії та здатністю до вивільнення лікарських речовин [29].

Порівняльне дослідження структурно-механічних властивостей гелевих основ пектинів яблучного та цитрусового, натрію альгінату, а також гідроксиетилцелюлози, дозволили І.І. Барановій та С.М. Запорізькій рекомендувати для розробки м'яких ЛЗ гелеві основи пектинів, що мали вищу механічну стабільність, а тому дозволили прогнозувати витримування механічного впливу в процесі гомогенізації та стабільності при подальшому зберіганні [30].

Важливою складовою гелів є неводні розчинники, що дозволяють моделювати їх осмотичну активність при топічному застосуванні. Дослідження, проведені І.М. Перцевим [31], А.І. Тихоновим [32], Є.В. Гладухом [33], Л.Л. Давтян [34] зі співавторами доводять, що введення до складу гелевих основ таких неводних розчинників, як ПЕО-400, ПГ або гліцерин у кількості від 10 до 40 % підвищує дегідратаційні властивості основ. При цьому ПЕО-400 обумовлює найбільшу, гліцерин – помірну, а пропіленгліколь – найменшу осмотичну активність досліджуваних гелевих основ. Також відрізняється і тривалість дегідратаційної дії: для основ з вмістом гліцерину та пропіленгліколю - вона триває до 5 год, а для основ з вмістом ПЕО-400 – 8 год і більше. Таким чином, для створення м'яких ЛЗ з яскраво вираженими дегідратуючими властивостями до їх складу слід вводити ПЕО-400, а в тих випадках, коли необхідно створити гелеві основи з тривалим, але більш помірним дегідратуючим ефектом – використовувати суміш гліцерину (5 %) та ПГ (10 %).

Останнім часом відзначається активне запровадження в лікувальний процес гелів з АФІ на основі ЛРС. Це пов'язано з більшою біологічною доступністю, меншою токсичністю та, як правило, більш широким спектром фармакологічної дії БАР рослинного походження порівняно із синтетичними лікарськими речовинами [23]. При введенні до складу гелю масляних екстрактів лікарських рослин, що мають протизапальну, ранозагоюючу і противірусну дію, основною групою БАР яких є каротиноїди. В.А. Лиходід зі співавторами рекомендовано в якості основи–носія використовувати ССМА в концентрації 2 % при співвідношенні основи до масляного екстракту 8:2 [6].

При необхідності введення до складу гелю БАР з групи флавоноїдів у вигляді розчинів на гідрофільних розчинниках доцільно застосовувати карбопол-940, що забезпечує більш повне та швидке вивільнення даної групи БАР у порівнянні з основами з метилцелюлози або суміші ПЕО [25, 35].

Також на терапевтичну активність м’яких ЛЗ суттєво впливає технологія їх виробництва, а саме – спосіб введення АФІ та допоміжних речовин до складу основи, температурний режим при проведенні певних технологічних операцій, їх апаратне оформлення тощо, що потребує ґрунтовних досліджень при розробці нових ЛЗ даної групи [6, 23, 25].

Реологічні властивості істотно впливають на ефективність всіх досліджуваних груп м’яких ЛЗ, що застосовують в гінекології, оскільки забезпечують належні споживчі властивості (намащуваність, рівномірний розподіл по поверхні слизової оболонки, фіксацію на поверхні). Крім того, вони обумовлюють параметри таких елементів технологічного процесу як гомогенізація, транспортування в ході технологічного опрацювання, фасування тощо [23, 25, 27].

2. Пінні препарати. Низкою фармакопей, в тому числі й ДФУ, медичні піни визначаються як ЛФ з великим вмістом газу, диспергованого у рідині, що має у своєму складі одну або більше лікарських речовин, сурфактант та інші допоміжні речовини, які забезпечують формування піни [36, 37, 38].

Г.С. Башурою запропоновано класифікувати піни: за складом (піни стабілізовані та піни, що швидко руйнуються); за природою дисперсійного середовища (водні, неводні, водно-спиртові); за призначенням (дерматологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, кровоспинні тощо) [39]. Інтегральна класифікація пінних терапевтичних систем наведена на (рисунку 2).

Tamarkin D. пропонує класифікувати піни з урахуванням особливостей їх складу та технології (рисунок 3) [40]. Проте, низкою авторів вважається найбільш прийнятною класифікація піни за видом дисперсної системи, що передбачає відокремлення двофазних або трифазних аерозольних систем [41, 42].

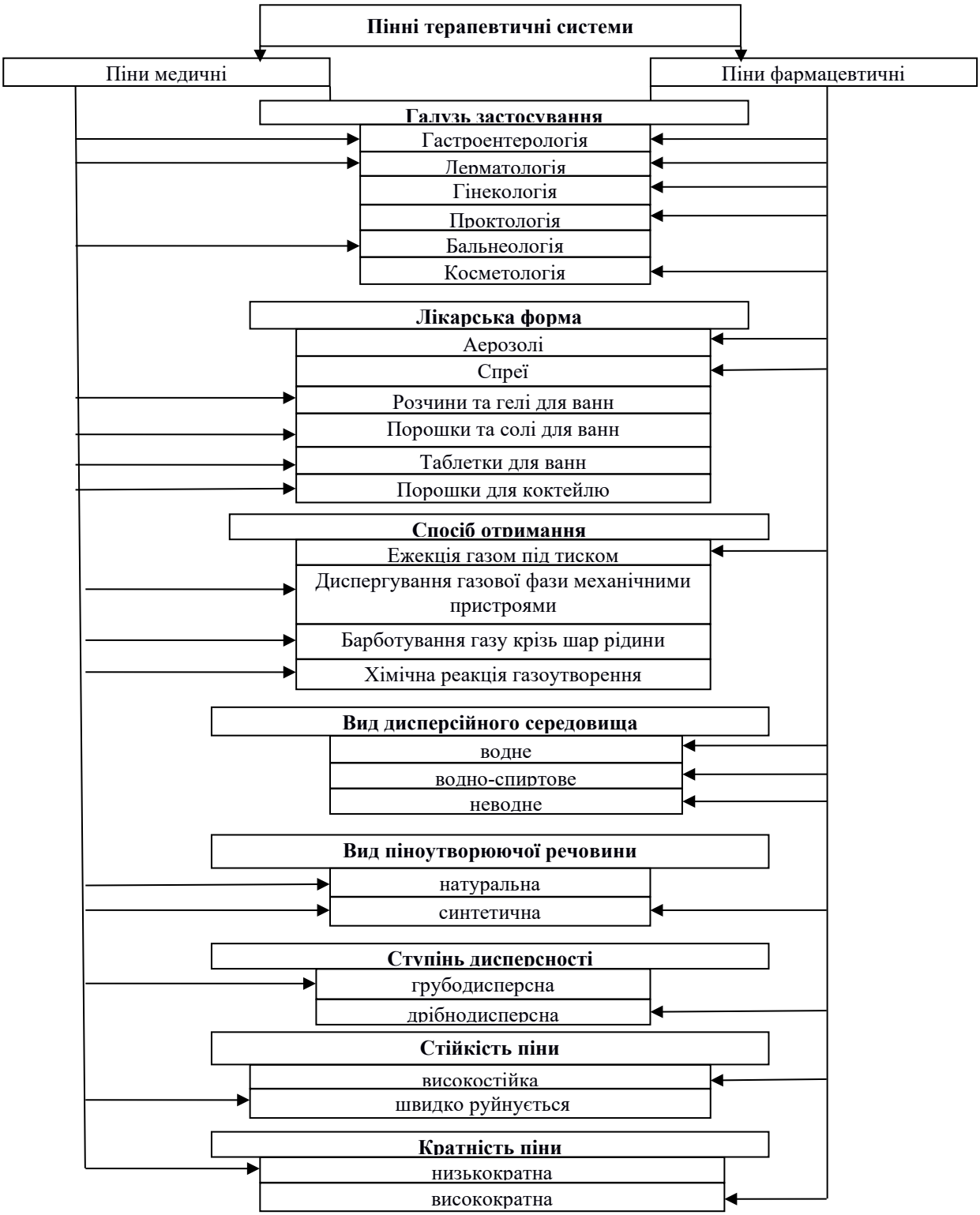


Рисунок 2 - Інтегральна класифікація пінних терапевтичних систем

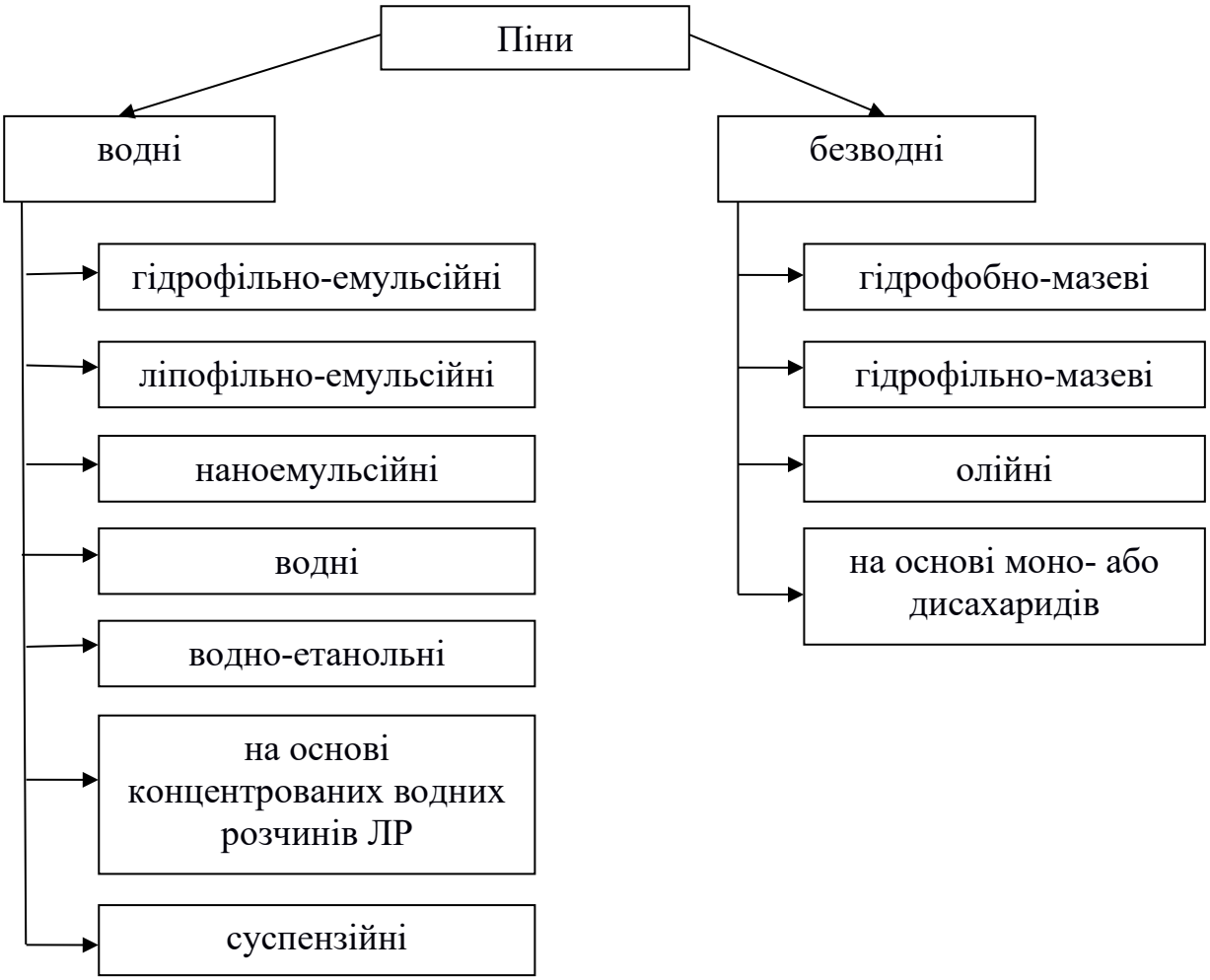


Рисунок 3 Технологічна класифікація піни за D. Tamarkin

За природою рідкої фази піни поділяються на: водні, водно-етанольні або водно-спиртові, що містять до 50 % спирту етилового або ізопропілового (в деяких випадках і більше), та неводні, дисперсійне середовище яких утворене гліколями або ж рослинними чи мінеральними оліями [41, 42].

Водні піни складаються переважно з водної фази, що являє собою розчин АФІ з вмістом ПАР і за емульгований пропилен. Водно-спиртові піни є системами, що складаються з води, спирту, піноутворювача і пропеленту в кількостях, що забезпечують їх розчинність. При цьому піноутворювач має бути повністю розчинним у системі вода-спирт-пропилен і частково розчинним у системі вода-спирт. У неводних пінах дисперсійне середовище представлене гідрофобними розчинниками, що обумовлює специфічні властивості утворених пін – вони є більш густими і дрібнопористими, це призводить до їх меншої

стабільності та потребує більш ретельного обґрунтування допоміжних речовин.

Висновки.

Отже, перспективними лікарськими формами для місцевої терапії є м’які лікарські засоби (мазь, крем, гель) та пінні терапевтичні системи, що здатні забезпечувати антимікробну, протизапальну дію з пролонгованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів.

KAPITEL 6 / CHAPTER 6 [6]
MEDICAL SOLUTION OF THE PROBLEM OF TREATMENT OF DIABETIC ULCERS THROUGH THE PRISM OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TOPICALLY ACTIVE DRUGS

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-013

Вступ.

Цукровий діабет є найпоширенішим неінфекційним захворюванням сучасності. У 82% випадків всіх смертей в Україні їх причиною є неінфекційні захворювання. За результатами епідеміологічних досліджень, реальна кількість хворих на цукровий діабет 2 типу у більшості країн є більшою від показників офіційної статистики. Кількість хворих на діабет подвоюється. До 2035 року прогнозується зростання числа хворих на діабет на 23% у Європейському регіоні та на 110% у африканських країнах регіону нижче Сахари та досягне числа 552млн осіб [1]. У більше ніж половини від цієї кількості діагноз діабету не буде встановленим. На додаток до цієї кількості захворілих, експерти МДФ (міжнародної діабетичної федерації) прогнозують, що приблизно у 300 млн осіб будуть різноманітні порушення обміну глюкози, які передують ЦД2, зокрема: гіперглікемія натщесерце, порушення толерантності до глюкози, гестаційний діабет. Зазвичай ці порушення виникають на тлі відомих чинників серцево-судинних захворювань: дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, ожиріння. Зі вказаними чинниками асоціюються макросудинні порушення, а початкові порушення вуглеводного обміну спричинюють розвиток нефропатії, ретинопатії, нейропатій. І до встановлення діагнозу ЦД2 судинні порушення не діагностуються також. Таким чином судинні порушення та порушення вуглеводного обміну прогресують водночас та залишаються без уваги до виникнення стійкої гіперглікемії [2].

[6]**Authors:** *Prystupiuk L. O., Davtian L. L.*

6.1. Поширеність цукрового діабету.

На Форумі «Парламентські лідери у боротьбі з діабетом», що відбувся у м. Мельбурні (Австралія) напередодні Конгресу Міжнародної діабетичної федерації (2-6 грудня 2013 року) була озвучена цифра, що 42% хворих на цукровий діабет 2 типу не знають про наявність діабету у них.

Ескалація поширеності діабету дала привід експертам медичного центру Монтефіоре (США) для означення його як «цунамі діабету». Для європейської популяції властиво збільшення поширеності ЦД2 із віком. До 10% осіб віку до 60 років хворіють на ЦД2, до 20% хворі на ЦД2 складають хворі віком 60-70 років та старіші. За активної діагностики діабету виявляється приблизно така ж кількість населення із недіагностованим діабетом [3].

Особливість цукрового діабету 2 типу полягає у тому, що загальна смертність у хворих на діабет є 1,5-2,5 рази більшою ніж в осіб без діабету. Особливо зростає смертність від серцево-судинних станів, які є у 2-4 рази більшими аніж в популяції в цілому, смертність від інсульт мозку є більшою у 4-5 разів. За даними аналізу тривалих спостережень діабет сам по собі зменшує тривалість життя пацієнтів. Встановлено також, що у хворих на діабет збільшується ризик передчасної смерті від інших, не обумовлених серцево-судинною патологією, причин, зокрема: від онкологічних захворювань, хвороб нирок, печінки, обструктивних хвороб легень, пневмоній, інфекційних захворювань, неврологічних порушень та психічних розладів. Ризик смерті від усіх причин, судинних та несудинних, зростає зі збільшенням глікемії натще понад 5,5ммоль/л. Гіперглікемія сама по собі виступає чинником вкорочення тривалості життя. У хворих на діабет чоловіків віку 40, 50 та 60 років за відсутності судинних ускладнень тривалість життя вкоротиться на 6,3; 5,8 та 4,5 років порівняно із їх ровесниками без цукрового діабету. У жінок аналогічних вікових груп вкорочення життя буде на 6,8; 6,4 та 5,4 року відповідно [4].

6.2. Роль контролю глікованого гемоглобіну.

Клінічною особливістю ЦД2 є його повільний тривалий безсимптомний перебіг. Та судинні, переважаюче макросудинні, ушкодження прогресують водночас із порушеннями вуглеводного обміну. Виконанні значні популяційні дослідження (ADDITION - The Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care, DETECT-2 - Detection Strategies for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance) засвідчили, що проведення скринінгових обстежень з метою виявлення порушень вуглеводного обміну, дозволяють виявляти їх на початкових стадіях розвитку [5].

Виявлення порушень регулювання глюкози натщесерце, порушень толерантності до глюкози сприяє впровадженню підходів не медикаментозного впливу з метою унормування порушень обміну глюкози [6, 7]. Достатньо раннє виявлення початкових порушень вуглеводного обміну – є профілактичним заходом щодо прогресування мікросудинних та макросудинних порушень. [8, 9].

Довготривалими спостереженнями (23 роки) у клініці Da Qing (Китай) по зміні життєвого устрою (режим харчування та фізичної активності) у пацієнтів із переддіабетом надали наступні результати. Накопичення поширеності серцево-судинних захворювань та смертності від них у групі спостереження складало 11,9%, у групі контролю –19,6%. Захворіли на ЦД2 72,6% осіб із групи спостереження та 89,9% - у групі контролю. Смертність від усіх причин складала 28,1% у групі спостереження та 38,4% у групі контролю відповідно. За результатами дослідження зроблено висновок, що для системи охорони громадського здоров’я важливо рано виявляти початкові порушення вуглеводного обміну, вносити спрямоване коригування у життєвий устрій народу заради зменшення загальної та серцево-судинної смертності. [10.]

Також активне виявлення вже наявного ЦД2 сприяє призначенню адекватної цукрозменшувальної терапії, внаслідок чого прогресування судинних ушкоджень пригальмовується [11]. Поряд із медикаментозним впливом, як свідчать дослідження останніх років, важливу роль у профілактиці

прогресування ЦД2 та серцево-судинних захворювань, відіграють засоби не медикаментозного впливу. Завершене у Мельбурні (2015 рік) дослідження з профілактики цукрового діабету та серцево-судинних порушень (Melbourne Diabetes Prevention Study (MDPS) вказало на важливість змін у життєвому устрої пацієнтів для досягнення зазначеної мети. Із пацієнтами дослідної групи було проведено 5 навчальних занять по 90 хв кожне, у контрольній групі виконувалось стандартне лікування. У пацієнтів дослідної групи спостерігалась втрата маси тіла (-1.13 кг, p = 0,016), зменшились обвід талії (-1.35 см, p = 0,044), систолічний АТ(-5,2 мм рт.ст., p = 0,028), діастолічний АТ (-3,2 мм рт.ст., p = 0,030). Виходячи із цих даних, ризик розвитку діабету у дослідній групі зменшився на 9,6%, у контрольній – збільшився на 3,3%. За 5-річний термін спостереження відносний ризик серцево-судинних захворювань у групі дослідження зменшився на 10,4%, у контрольній – зріс на 1,3% [12].

Визнано, що визначення інтегрального показника стану вуглеводного обміну HbA1c є найбільш доцільним методом для проведення скринінгових досліджень [13, 14, 15].

Глікований гемоглобін – це сполука внаслідок неферментативного приєднання до гемоглобіну глюкози. За середнього рівня глюкози у плазмі крові 5ммоль/л 5% всього гемоглобіну піддається глікуванню. Оскільки середній рівень глюкози впродовж дня може досягати 7,5ммоль/л, то до 6% гемоглобіну наявного у крові здорової людини глікується. Коли ж вміст глюкози у плазмі крові починає збільшуватись, то на кожні 2ммоль/л зростаючої глюкози збільшується на 1% вміст глікованого гемоглобіну. Експерти Комітету з цукрового діабету Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я дійшли висновку, що показник глікованого гемоглобіну може використовуватись для первинної діагностики цукрового діабету [16]. Показники глікованого гемоглобіну – 6.1-6.4% є граничними. Особи з такими показниками належать до груп високого ризику щодо діабету і для них повинні бути рекомендовані заходи з профілактики діабету. Міжнародні дослідження Diabetes Prevention Program (програма профілактики цукрового діабету), Finnish Diabetes Prevention Study

(фінське дослідження з профілактики діабету) дійшли висновку, що інтенсивне модифікування життя зменшує ризик виникнення цукрового діабету на 58%. Через те важливо своєчасно виявляти епізодичну гіперглікемію на етапі переддіабету. Результати епідеміологічних досліджень виконані у країнах різної культурної спрямованості та різноманітного генетичного фонду беззаперечно довели, що зміни життєвого устрою – збільшення фізичної активності, впорядкування харчування сприяють зменшенню вірогідності виникнення цукрового діабету 2 типу в осіб із переддіабетом [17]. За даними когортних досліджень, у населення Європи, поширеність цукрового діабету зростає з віком незалежно від статі. Згідно вказаних досліджень цукровий діабет 2 типу діагностується у кількості до 10 % у віці до 60 років, до 20 % - у віковій категорії 60-79 років. У віці понад 70 років число хворих на цукровий діабет 2 типу вже складає більше 20 %. Приблизно у такій же кількості виявляються пацієнти із недіагностованим діабетом [18]. Тобто поширеність цукрового діабету 2 типу у європейців зростає від 15% у зрілому віці до 35-40% - у старих. Пізня діагностика цукрового діабету 2 типу обумовлена відсутністю специфічних клінічних проявів захворювання вже на тлі тривало існуючої гіперглікемії. Як показують результати Фремінгемського дослідження, вміст глікованого гемоглобіну прогресивно зростає з віком [19]. Безумовно активне виявлення цукрового діабету 2 типу та інтенсивне лікування його є реальним профілактичним заходом щодо прогресування мікросудинних уражень. Результатом мікросудинних уражень є виразки, що утворюються у більшості хворих з некомпенсованим/невиявленим цукровим діабетом [20, 21].

6.3. Переваги використання гелевих лікарських форм для лікування діабетичних виразок.

Для профілактики та лікування виразок /діабетична стопа перспективним є використання лікарських засобів у формі гелю [22].

Гелі володіють певними перевагами у порівнянні з іншими лікарськими формами: явяючись в’язкими розчинами, вони легко утримуються на поверхні рани і забезпечують довготривалий контакт, тим самим проявляють пролонгуючу дію. Володіючи хорошими тиксотропними властивостями гель не тягнеться за інструментом яким він наноситься. Гелі мало компонентні і введення активних речовин до їх складу є відносно простішим ніж у мазі та креми [23].

Гелі поєднують у собі властивості твердого тіла та рідини, тому є ефективним при аплікаційному введенні. Крім цього завдяки утворенню водних внутрішніх структур гель дозволяє вводити до свого складу хімічно-несумісні речовини, так як водна в’язка маса запобігає хімічній реакції між ними.

Основні переваги гелів у порівнянні з іншими лікарськими формами є: простота технологічного процесу; зручність застосування; можливість самостійного застосування пацієнтом; безпечність; простота дозування лікарського засобу; пролонгована дія, що дозволяє скоротити частоту застосування препарату; мінімум побічних ефектів, за рахунок низьких доз активних речовин; можливість поєднання діючих речовин із різних фармакотерапевтичних груп; багатостороння м’яка дія.

Однак не існує ідеальних лікарських форм, тому гелі володіють рядом недоліків: при зберіганні можлива мікробна контамінація, самі по собі гелі є добрим середовищем для росту і розмноження мікроорганізмів, тому є необхідність у введенні до його складу консервантів; низька швидкість пасивної дифузії, яка вимагає застосування пенетраторів [24].

Як зазначалось вище до складу гелю окрім діючих речовин (ДР) є необхідність вводити і допоміжні речовини до яких відносяться: поверхнево-активні речовини (ПАР), консерванти.

Гель − це досить широке поняття, яким позначають напівтверді речовини з широким діапазоном характеристик – від майже твердих желатинових шарів до суспензій колоїдних глин і пластичних жирових матеріалів. Гелі можна розглядати як комплекс двох взаємопроникнених фаз [25].

Класифікація гелів здійснюється відповідно до певних характеристик однієї з двох фаз. За природою колоїдної фази гелі поділяють на неорганічні та органічні. Органічні гелі зазвичай у якості гелеутворювального агенту містять полімери. Далі цей клас поділяється на підкласи за хімічною природою диспергованих органічних молекул. Більшість природних смол та камедів, наприклад, акацієва, карагенінова та ксантанова камеді є аніонними полісахаридами. Разом з тим синтезовані численні похідні целюлози, що є ефективними гелеутворювальними агентами, серед яких карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза.

Поліетилен і його сополімери застосовуються в гелеутворювальних оліях. Інші два хімічні класи це поліпептиди (желатин) та синтетичні блок-сополімери, наприклад полоксамери.

Також гелі класифікують за природою розчинника. Водні гелі, зрозуміло, мають водну основу. Термін «гідрогель» використовують для позначення особливих водних гелів, що містять нерозчинний полімер. В органогелях у якості дисперсійної фази використовується неводний розчинник.

Тверді гелі з низькою концентрацією розчинника називають ксерогелі. Ксерогелі часто отримують випаровуванням розчинника, залишаючи вихідну гелеву структуру. Після цього гелевий стан можна відновити додаванням певної речовини, яка після поглинання спричиняє набухання гелевої основи.

Ідеальний гелеутворювальний агент для фармацевтичного застосування повинен бути інертним, безпечним для здоров’я і не вступати в реакцію з іншими компонентами формули.

Додавання гелеутворювального агенту до рідкої лікарської форми має забезпечувати прийнятну стабільність напівтвердої структури протягом терміну зберігання, яка не повинна порушуватися зсувними силами, що можуть виникати при збовтуванні флакону, витисканні вмісту з тюбику або при місцевому нанесенні. Міркування економічної ефективності вимагають малих концентрацій гелеутворювального агенту із збереженням потрібних

характеристик та властивостей продукту [26].

Коливання температури при нормальному зберіганні та використанні не повинні суттєво змінювати в’язкість гелю. Це мінімізує небажані зміни властивостей продукту.

Багато гелів, особливо на полісахаридній основі, схильні до мікробіологічного розкладу. Уведення до складу прийнятного консерванту дає змогу попередити мікробіологічний ріст та відповідне погіршення гелевих характеристик.

Гелеві характеристики мають відповідати передбаченому застосуванню. Гелеві препарати місцевого застосування не повинні бути липкими. Висока концентрація гелеутворювального агенту або використання речовин з надто високою молекулярною масою може бути пов’язане із труднощами видобування препарату з упаковки або при нанесенні. Крім того, споживачі суб’єктивно надають перевагу гелевим препаратам з високою оптичною прозорістю. Тому при створенні гелю ставиться завдання отримати стабільний, приємний на вигляд, економічно вигідний препарат, що оптимально придатний до передбаченого застосування.

Гелі можуть поглинати вологу і набухати збільшуючись в об’ємі. Це зазвичай відбувається на першому етапі розчинення. Розчинник проникає до структури гелю і зв’язки гель-гель перетворюються на зв’язки гель-розчинник. Обмежене набухання зазвичай є результатом утворення в гелевій структурі перехресних зв’язків, які перешкоджають повному розчиненню. Набухання гелів найчастіше відбувається за приблизно однакових параметрів розчинності розчинника та гелеутворювального агенту.

В багатьох гелевих системах при тривалому зберіганні має місце спонтанне зменшення об’єму. Це відбувається за рахунок витискання на поверхню гелю внутрішньої рідини. Цей процес, або синерезис, властивий не лише органічним гідрогелям, але також і органогелям та неорганічним гідрогелям Зазвичай синерезис більш виразний за малих концентрацій полімеру.

Механізм процесу спонтанного зменшення в об’ємі пов'язаний із

послабленням пружного напруження при тривалому перебуванні гелю в одному й тому положенні. При послаблені напруження відбувається зменшення внутрішньопорового простору, в якому можуть перебувати молекули розчинника, і це спричиняє витискання рідини на поверхню. Також можуть діяти осмотичні ефекти, оскільки pH та концентрація електролітів сприяють синерезису гелів, до складу яких входять такі іонні гелеутворювальні агенти, як желатин або камедь.

Гідрогель – це система, в якій імобілізація води досягається за допомогою нерозчинних полімерів. Однією з причин цікавості до гідрогелів у якості компоненту систем доставки лікарських речовин та імплантатів, це прийнятна сумісність з біологічними тканинами. Це особливо стосується полімерів, структурні блоки яких мають ендогенну природу або побудовані з компонентів, що піддаються біологічному розкладу. Після застосування починається повільний гідроліз полімерів, що входять до складу гідрогелю, і поступово вивільняється зв’язана ними лікарська речовина. Синтезовано безліч полімерів для такого застосування, і починаючи з середини 1980-х в друкованих джерелах публікуються розширені огляди теоретичних основ, описи функціональних полімерів та їх практичних застосувань. Разом з тим триває синтез нових таких речовин

Елементами гідрогелів є вода та полімерна речовина, яка у воді не розчиняється, але є гідрофільною. При контакті з водою сухий полімер набухає і починає поглинати рідину. Нитки полімеру зшиті хімічними зв’язками або фізичними силами. Для зручності гідрогелі поділяють за типом використаного полімеру або механізму перехресних зв’язків («зшивання»). Одна з класифікацій підрозділяє гідрогелі на нейтральні, іонні та з взаємопроникними сітками, що набухають (IPN).

Полімери, що застосовуються в більшості гідрогелів біомедичного застосування, мають аморфну або напівкристалічну будову. У таких полімерів невелика частина полімерних ниток має бути зшита, щоб забезпечити нерозчинність молекул і набухання матеріалу в присутності води.

Іншим важливим параметром є розмір чарунки сітки, оскільки він визначає середній вільний простір, в якому утримуються молекули лікарської речовини. Розмір чарунки сітки також корелює з Mc. Ефективний коефіцієнт дифузії лікарської речовини з гідрогелю є функцією розміру молекул, в’язкості рідкого середовища та розміру чарунки сітки. Чарунки малого розміру обмежують молекулярний транспорт, і, відповідно, зменшують ефективний коефіцієнт дифузії [22].

Багато практичних застосувань гідрогелів залежать від вмісту води, який є функцією як пластифікатора, так і розчинника. Тому важливою характеристикою є усталений вміст води, що виражається процентним співвідношенням мас. Одна частина води міцно зв’язана з полімерною сіткою водневими зв’язками, а інша лишається «вільною» і називається загальною вологістю. В сополімерах, що містять як гідрофільні, так і гідрофобні мономерні блоки, усталений вміст води зростає відповідно до частки гідрофільного компоненту. Додавання зшивних агентів зменшує гнучкість полімерних ланцюгів і зумовлює зниження усталеного вмісту води

Серед синтетичних матеріалів, які застосовують у виробництві гідрогелів біологічного призначення, сополімери (полі)2-гідроксиетилметакрилату або ПГЕМА, полівініловий спирт, поліетиленоксиди, полівінілпіролідон, поліакриламід та поліметилакриламід. Гідрогелі ПГЕМА є хімічно та механічно стабільними. Усталений вміст води залежить від вмісту мономерів та умов полімеризації; в літературі повідомлялися значення в діапазоні від 30% до 40%.

Дифузія з гідрогелів та подальше вивільнення у водний пул відбувається зазвичай за допомогою двох механізмів. Один з них – це дифузія через нестабільні пори фази загальної води. Цим шляхом можуть дифундувати як гідрофільні, так і гідрофобні розчинені речовини. Останні також можуть зв’язувати воду і дифундувати вздовж полімерних сегментів.

В літературі описані різні вже існуючі та потенційні майбутні застосування гідрогелів. Тут можна відзначити м’які контактні лінзи, спеціальні пов’язки на рани, імплантати уповільненого вивільнення лікарських речовин, штучні

сухожилля та інші частини тіла. Основною проблемою є токсичність. З цієї точки зору особливе значення має утворення повторюваних структурних ланок та зшивні агенти. Крім того, в таких препаратах навіть після глибокого очищення можуть лишатися невеликі кількості ініціаторів, стабілізаторів та інших хімічних речовин, необхідних для полімеризації або утворення гелю. В подальшому ці речовини поступово будуть виділятися протягом тривалого часу. Тому перевага надається методикам приготування, що виключають застосування таких матеріалів.

KAPITEL 7 / CHAPTER 7 [7]
THE ROLE OF BIOCHEMISTRY IN THE SOLUTION OF SOME MEDICAL AND BIOLOGICAL PROBLEMS

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-026

Вступ

Слід зазначити, що низка наукових відкриттів в галузі біохімії й молекулярної біології останніх років вплинули на розвиток медицини – відкриття апоптозу призвело до підвищення ефективності хіміотерапії певних онкологічних захворювань, відкриття пріонових хвороб – призвело до прогресу в лікуванні інфекційних захворювань, відкриття регуляції експресії генів за участю мікро-РНК (miRNA) і малих інтерферуючих РНК (siRNA) при вивченні ретровірусів, і явища РНК-інтерференції- позначило нові перспективні терапевтичні мішені. Було виявлено, що деякі мікроРНК мають різний профіль експресії за різними типами раку, а в процесі розвитку пухлини змінюється профіль експресії мікроРНК [1].

В XXI ст. перед біохімією виникають важливі завдання, до яких відносяться- розробка нових засобів діагностики і лікування, що базуються на принципах генної інженерії; розробка нових методів виготовлення лікарських препаратів; харчових продуктів з нетрадиційної сировини з використанням нанотехнологій; вивчення механізмів пам’яти; механізмів вивчення наркотичної залежності та її гальмування; вивчення особливостей функціонування стовбурових клітин для використання їх в діагностиці та лікуванні захворювань; розробка засобів захисту оточуючого середовища від руйнуючих впливів за допомогою біологічних факторів [2,3].

Біологічна хімія за останні роки увійшла у число фундаментальних біомедичних наук і разом з іншими медико-біологічними дисциплінами складає теоретичну основу медицини. Результати біохімічних досліджень є головним джерелом діагностичної інформації про хворого для практичного лікаря будь-якої спеціалізації. Розуміння основних закономірностей метаболізму в організмі

[7]**Authors:** *Knyazyeva Maryna Vladyslavivna*

людини дозволяє не тільки запобігати помилок в діагностиці захворювань, розробляти правильну стратегію лікування, а й брати участь в розв’язанні деяких медико-біологічних проблем [4]. Наприклад, проблема діагностики розриву аневризми аорти, або в онкогінекології- проблема ефективності передопераційної поліхіміотерапії раку яєчників, в умовах, коли операція на першому етапі лікування неможлива, в умовах відсутності результатів гістології,- проблеми, актуальні для сучасної медичної науки.

Кількість патологій аорти постійно зростає. Аналіз захворювань аорти за 55 років (1961-2015) на базі Львівського обласного патолого-анатомічного бюро показав, що з 544 померлих- 379 чоловіків (68%) 61-70 років. Найчастіша патологія- це аневризма аорти (АА). Патогістологічно в стінці аневризми спостерігаються ознаки важкого атеросклерозу (АС), ускладненого дегенеративними змінами медії з атрофією еластинових волокон. Найчастіша локалізація- низхідна частина аорти. Основні патології аорти-АС (44 випадки), АА (225 випадків), розшаровуюча аневризма (245 випадків), неспецифічний аорто-артеріїт (21 випадок) [5]. Загальна частота випадків виявлення АА, за даними різних авторів, складає від 5,9 до 10,4 на 100 тисяч осіб на рік. Аневризма висхідної аорти складає 45% від загального числа АА всіх локалізацій. Підвищується кількість дегенеративних пошкоджень стінки аорти, що може бут викликано такими факторами як генетичні аномалії, АС, гіпертанічна хвороба [6,7].

За даними коронароангіографії, частота аневризм аорти (АА) складає від 3 випадків серед жінок, 117,2- серед чоловіків на 100 тис. населення в рік. Смертність у світі від цього захворювання сягає 175000 випадків на рік. У 20-30% хворих після хірургічного лікування трапляються різні інтра- та післяопераційні ускладнення, серед яких- кардіальні, гастроентерологічні, ниркові, неврологічні, переферічні, тромбоемболії, кровотечі [8,10]. Важким ускладненням розвитку АА є її розрив [9,11]. В Україні патологія магістральних судин, що вимагає хірургічного лікування, складає 9,7 випадків на 10000 населення, спостерігається в працездатному віці (40-60 років) і зростає з віком,

спостерігається в 18,5% випадків у хворих, яким більше 65 років [10]. Останнім часом з'являються повідомлення про розрив малих аневризм (менше 3 см). Оскільки 40-50% хворих шпиталізують з помилковим діагнозом, проблема ранньої діагностики виникнення і розвитку АА стає актуальною [12].

Серед причин виникнення АА можна назвати атеросклеротичне ураження стінки аорти, інфекція, а також травма. Розрив АА погрожує хворому загибеллю від кровотечі, запобігти чому можна шляхом операції, в тому числі ендопротезування. Операційне втручання в цьому випадку є травматичним, супроводжується ускладненнями і загибеллю хворих, необхідне тільки, якщо існує загроза розриву. Методи спостереження за АА, головним чином,- інструментальні- ангіографія, УЗД, комп'ютерна томографія. Щоб помітити ріст АА, необхідно декілько місяців спостередження. Проблема ранньої діагностики виникнення та розвитку аневризми аорти, також виявлення біохімічних критеріїв погрози її розриву є дуже актуальною [14].

7.1. Пошук метаболічних критеріїв розриву АА в галузі вивчення хімічного складу сполучної тканини стінки аорти хворих, процесів перекисного окиснення та запалення

Відомо, що судинна стінка є сполучнотканинним утворенням, механічна міцність якого визначається станом сполучної тканини [13]. Пошук біохімічних критеріїв погрози розриву АА пов'язаний зі станом екстрацелюлярного матрикса сполучної тканини аорти, найважливішим компонентом якого є глікозаміноглікани (ГАГ). Розвиток АА може бути пов'язаний із кількісними змінами структури ГАГ, що призводять до деструкції стінки абдомінальної аорти при аневризмі [14]. У зв'язку з цим, визначення порушень метаболізму й виявлення біохімічних маркерів змін стану стінки аорти, що передують її розриву,- логічний підхід до діагностики ймовірного розриву [15]. Розвиток багатьох патологічих процесів в серцево-судинній системі (облітеруючий

атеросклероз судин нижніх кінцівок-синдром Леріша (СЛ), атеросклероз (АС), гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та інш.) супроводжується розвитком запального процесу. При АА також розвивається запальний процес, який загострюється зі збільшенням загрози її розриву [16]. При цьому рівень вмісту прозапального цитокіну- інтерлейкіну-6 у сироватці крові відбиває процеси ранніх стадій утворення аневризми черевної аорти (АЧА) ще до її розширення [17,18].

Метаболічна інтоксикація, спричинена продуктами зміненого метаболізму, наприклад, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), може збільшувати дисфункцію різних органів і систем [19].

Розвиток АА супроводжується зміною обміну сполучної тканини стінки аорти, агрегатного стану крові та посиленим утворенням активних форм кисню (АФК) деякими клітинами крові, що може призвести до швидкого росту АА та її розриву. Ось чому вивчення біохімічних особливостей сполучної тканини аорти, маркерів запалення в сироватці крові та інтенсивності процесів ПОЛ під впливом АФК, що утворюються фагоцитами при запаленні, є дуже важливим. Крім того, відомо, що важливу роль в синдромі метаболічної інтоксикації відіграють молекули середньої маси, середньомолекулярні пептиди (СМП).

Все вищевикладене спонукає на проведення комплексних біохімічних досліджень і вивчення взаємозв'язків між змінами хімічного складу тканин аорти та відбиттям їх у біологічних рідинах хворих на АА. Вивчення компонентів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини – оксипроліну (ОП), тирозину (ТИР), гексозамінів (ГА), гексуронових кислот (ГК), фракційного складу глікозаміногліканів (ГАГ) на «гладенькій» та «шорсткуватій» ділянках аорти при аневризмі аорти із загрозою розриву, інтенсивності процесів ПОЛ та антиоксидантної активності (АОА) у крові хворих з АА з погрозою розриву порівняно з синдромом Леріша та атеросклерозом виявилося плідним для створення прогностичних критеріїв розриву АА [14,19].

Досліджувався біологічний матеріал хворих 6 груп за верифікованими діагнозами:

1. Аневризма аорти-(АА), аневризма аорти з погрозою розриву (АА1),

аневризма аорти, що розірвалася на операційному столі (АА2).

2. Хибна аневризма (АА3).
3. Синдром Леріша (СЛ).
4. Атеросклероз (АС).
5. Коарктація аорти (КА).
6. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ).
7. Контроль.

Для дослідження тканин аорти використовували універсальні морфологічні методи.

Дослідження біохімічних показників у хворих клінічних груп- АА1, АС, СЛ, контрольної з використанням біопсійного (КА) та секційного матеріалу (АС) показали, що найбільш уражена атеросклеротичними бляшками «шорсткувата» ділянка аорти, в якій відбувається розрив, при АА1 порівняно з АС і контролем характеризується нижчим вмістом неколагенових білків (за тирозином) і протеогліканів (за визначенням гексуронових кислот), порівняно з АС. Вміст колагенових білків на цій ділянці аорти (за оксипроліном) виявився зниженим порівняно з контролем, а вміст гексозаміну не відрізнявся від цього показника в контролі. Тому можна вважати, що зниження вуглеводних компонентів тканини аорти виникає за рахунок протеогліканів. При цьому тканина «гладенької» ділянки аорти при АА1 порівняно з шорсткуватою» ділянокою містила більше колагену порівняно з АС і контролем. В стінці аорти при АС порівняно з контролем, показниками на «шорсткуватій» та «гладенькій» ділянках при АА1 вміст тирозину був підвищений. При СЛ вміст ОПР був підвищений порівняно з контрольною групою, а значення ТИР і ГА не відрізнялись від контрольних і зпівпадало зі значеннями цих показників на «гладенькій» ділянці, але відрізнялося від цих показників в тканині аорти хворих на АС. Визначення сумарних ГАГ та їх фракцій- гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфатів, гепарансульфатів показало зниження хондроїтинсульфатів в стінці аорти при загрозі розриву АА порівняно з контролем. При цьому в сироватці крові хворих з АА1 (за даними літератури), збільшувалась кількість хондроїтинсульфатів з

перевагою в них хондроїтин-6-сульфату, джерелом якого ймовірно були протеоглікани стінки аорти.

З урахуванням цих даних був розроблений спосіб прогнозування розриву аневризми аорти на підставі визначення співвідношення сумарних ГАГ і хондроїтин-6-сульфату, що дозволило уточнити показання до загрози розриву аорти [17].

Кількісні зміни біохімічних компонентів у «шорсткуватій» ділянці аорти корелювали з результатами морфологічних досліджень про дегенеративні порушення в стінці аорти при АА1 від слабкої фрагментації еластичних волокон до великих ділянок розриву і розщеплення мембран, фіброзно-м’язових елементів, атрофією гладком’язових клітин.

Зниження вмісту оксипроліну, тирозину, хондроїтинсульфатів і підвищення рівня гепарансульфату можуть слугувати показниками стану тканин аорти в процесі загрози її розриву. При цьому визначені порушення викликають компенсаторні зміни складу сполучної тканини на «гладенкій» ділянці. Підвищення рівня оксипроліну порівняно з контролем можна розглядати як прояв адаптивної реакції «гладенької» ділянки аорти на загрозу розриву.

Слід зазначити, що при захворюваннях, близьких за своїм походженням,- АС, АА1,СЛ,- в сполучній тканині проявляються різні зміни. При СЛ вони нагадують зміни на «гладенькій» ділянці аорти при АА1. При АС виявляється найбільше зниження рівня оксипроліну на тлі високого вмісту тирозину, при тому що рівень гексозамінів не відрізняється цього показника на «шорсткуватій» ділянці аорти при АА1.Рівень хондроїтинсульфатів у складі сумарних ГАГ при АС найбільш високий порівняно з хворими на АА1.

Таким чином, кожне з даних захворювань володіє різним характером змін складу сполучної тканини аорти. Це необхідно враховувати при їх діагностиці і лікуванні.

Ефективним у визначенні погрози розриву АА виявилося вивчення деяких біохімічних показників запалення та системи ПОЛ і АОС. Були визначені концентрації сіалових кислот, церулоплазміну, гексоз, фібриногену, загального

білка, вмісту продуктів ПОЛ, цитокінів- ІЛ-РА, ІЛ-4,ІЛ-6, ФНП-альфа, вмісту серомукоїдів, глікопротеїнів, молекул середньої маси (СМ), середньомолекулярних пептидів (СМП), сумарної антиоксидантної активності (АОА), а також ШОЕ [15,16].

Було виявлено підвищене значення ШОЕ в усіх клінічних групах хворих з найбільшим значенням у хворих з аневризмою аорти з погрозою розриву (АА1). Зі збільшенням погрози розриву АА в організмі хворого підсилюється вже існуючий запальний процес не тільки за даними ШОЕ, а й за даними вмісту фібриногену, сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів, від контрольного значення при АС, АА, АА1,АА2,СЛ.

Використання зазначених вище параметрів дозволило розробити спосіб діагностики можливості розриву АА [17].

Дослідження вмісту цитокінів показало, що вміст прозапального ІЛ-6 збільшувався при АС, СЛ, АА1 й був найбільшим при АА1 у порівнянні з контролем. Його зміни за спрямованістю збігалися зі змінами ШОЕ та інших показників запалення, що дозволяє розглядати його як критерій розриву АА. Такий же висновок стосується й ІЛ-4.

Визначення концентрації СМП свідчить про підвищення її при АА1 та в інших клінічних групах майже в 3 рази [18].

Визначення рівня продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих показало відсутність змін концентрації МДА між окремими групами й підвищення концентрації ДК у хворих з АА1 і СЛ у порівнянні з АС та контролем на тлі підвищення активності АОС при АА1. Це можна розглядати як компенсаторне напруження системи антиоксидантного захисту в умовах загрози розриву аорти і найбільш вираженої запальної реакції. При цьому частина перекисів нейтралізується за допомогою АОС у тканині аорти, а частина- активує запалення, деструкцію ЕЦМ сполучної тканини аорти. З цим припущенням узгоджується підвищення вмісту СМП в сироватці крові при АА1. Отримані результати показали підвищення інтенсивності процесів запалення зі збільшенням загрози розриву АА. Це дозволяє припустити важливу роль цього

процесу в механізмі розриву і використовувати з діагностичною метою [13, 19].

Вивчення біохімічних характеристик функціонального стану клітин крові, що беруть участь у розвитку запалення дозволило сформувати більш поглиблене розуміння механізмів розвитку даного процесу. Досліджувався вміст дієнових кон’югатів (ДК), малонового альдегіду (МДА) і шифових основ (ШО) у нейтрофілах, лімфоцитах й еритроцитах, виділених із крові хворих з АА1,АС і СЛ [19].

Розрахування коефіцієнта кореляції між накопиченням зазначених видів перекисів в різних типах клітин і сироватці крові дозволило зробити висновок про те, що лімфоцити, еритроцити й нейтрофіли характеризуються різним внеском в механізм розриву АА1 і при близьких за походженням патологіях серцево-судинної системи – різним функціональним станом. Так, наприклад, при АА1 найбільш тісний позитивний кореляційний зв’язок було виявлено між накопиченням ДК в сироватці крові і лімфоцитах. Щодо нейтрофілів і еритроцитів – був встановлений тісний негативний зв’язок. Вочевидь, при АА1 головним джерелом підвищення вмісту ДК у сироватці крові є лімфоцити. При визначенні вмісту МДА при АА1 в еритроцитах виявлено його тісний негативний зв’язок з рівнем цього показника в сироватці крові. Вочевидь, накопичення всіх перекисів- ДК, МДА, ШО в еритроцитах активує АОС у сироватці, про що свідчить її підвищення. При цьому при АС було виявлено єдиний істотний позитивний зв’язок- між рівнем МДА в сироватці крові і еритороцитах, при СЛ- між рівнем досліджуваних показників у всіх клітинах і сироваткою крові. Наприклад, між накопиченням ДК і МДА в нейтрофілах і сироватці крові, між накопиченням МДА і ШО в клітинах і АОА в сироватці крові. Тому можна припустити, що основним джерелом перекисів ДК, МДА, ШО при АА1 є нейтрофіли і еритроцити, при АС- еритроцити (МДА), при СЛ- всі типи досліджуваних клітин [19].

Аналіз кореляційних зв’язків між змінами деяких біохімічних показників крові і сполучної тканини аорти у хворих на АА1, АС, СЛ показав, що найбільш значущим при АА1 зв’язком виявився взаємозв’язок між зміною вмісту

хондроїтинсульфатів і ГІК, що в 1,7 разів сильніше, ніж при АС й у 7 разів сильніше, ніж при СЛ.

При загрозі розриву аорти АА1 було виявлено значущу негативну кореляцію (r=-0,58) між вмістом двох типів сульфатованих ГАГ-хондроїтинсульфату та гепарансульфату (тобто, чим менше хондроїтинсульфату, тим більше гепарансульфату- ГАГ базальних мембран). Виявлено значущу негативну кореляцію між накопиченням тирозину і гепарансульфату (r=-0,63), що дозволяє зробити висновок про те, що втрата аортою гепарансульфату компенсується накопиченням неколагенових білків, що може призводити до зниження механічної міцності стінки аорти. При АА1 була виявлена негативна кореляція між накопиченням ГІК та ГА (r=-0,52), ОПР та ГА, яка виявилася значно слабшою, ніж при АС (r=-0,77; r=-0,66). Ці біохімічні зміни, вочевидь, мають відношення до зменшення механічних властивостей аорти перед розривом.

Були також проаналізовані коефіцієнти кореляції між обраними показниками запалення в сироватці крові і вмісту показників сполучної тканини аорти. При АА1 спостерігали значущий негативний зв’язок між ШОЕ й вмістом гепарансульфату в аорті, між вмістом гепарансульфату та рівнем серомукоїдів і гексозамінів. Виявлено значущу негативну кореляцію між рівнем ГІК в тканині та сіалових кислот у сироватці крові (r=-0,77), вмістом ГІК й глікопротеїнів, тирозину і глікопротеїнів, тирозину й загального білка (r=-0,83). При АС і СЛ ці закономірності не виявлені.

Таким чином, зміни біохімічних компонентів сполучної тканини аорти при АА1, що характеризують зниження її механічної міцності, корелюють із показниками запалення в сироватці крові і доводить інтенсифікацію запальної реакції в тканині аорти при підвищенні загрози розриву. Це дозволяє використовувати показники запалення в прогнозування розриву АА [18].

У хворих з АА1 було встановлено значущу негативну кореляцію між рівнем ДК у сироватці крові й хондроїтинсульфата у тканині аорти (r=-0,999), рівнем МДА в сироватці крові і співвідношенням ГІК/хондроїтинсульфат у тканині

аорти при АА1 (r=-0,91), а також сумарними ГАГ у сироватці крові, що узгоджується з даними літератури [20-23] про вихід у кров хондроїтин-6-сульфата при АА1 з аорти і про зміни в тканині аорти різних видів ГАГ. Оскільки накопичення в сироватці крові продуктів ПОЛ стимулює компенсаторне підвищення в ній АОА, між зниженням, між зниженням вмісту хондроїтинсульфатів в тканині аорти і підвищенням АОА в крові існує значуща негативна кореляція. При цьому при АС значущі кореляційні зв'язки виникають між зміною рівнів продуктів ПОЛ в сироватці крові і іншими , ніж при АА1 показниками сполучної тканини аорти- між МДА і гепарансульфатом(r=-0,97) , МДА і співвідношенням сумарні ГАГ/хондроїтинсульфати (r=-0,98), МДА й сумарні ГАГ/гепарансульфат (r=-0,99). Таким чином, найбільш деструктивні зміни сполучної тканини судин відбуваються при АА1 і СЛ, а із трьох видів досліджуваних клітин найбільш істотний внесок у ці зміни вносять нейтрофіли й еритроцити.

Таким чином, лабораторними критеріями загрози розриву аневризми аорти є: вміст сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів, хондроїтин-6-сульфату, загального білка, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6,, дієнових кон'югатів, середньомолекулярних пептидів, та антиоксидантної системи у сироватці, швидкість осідання еритроцитів в крові, а також малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і шифових основ у клітинах крові.

Збільшення у порівнянні з контрольними значеннями ШОЕ до 520-660%, сіалових кислот до 146-252%, гексоз до 140-150%, глікопротеїнів до 164-186%, фібриногену до 130-150%, хондроїтин-6-сульфату до 152-169% дозволяє діагностувати можливість розриву аневризми аорти [18].

7.2. Пошук біохімічних критеріїв загрози розриву АА в галузі вивчення компонентів сполучної тканини в біологічних рідинах хворих та процесів фібринолізу

Розвиток аневризми аорти супроводжується не тільки змінами стану сполучної тканини стінки судини але й змінами агрегатного стану крові [21]. До складу екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) сполучної тканини входять волокнисті і неволокнисті компоненти (колагенові, еластинові, ретикулинові, протеоглікани, глікопротеїни, мінеральні речовини та інш.) і клітинні елементи (фібробласти, макрофаги, тучні клітини). Дегенеративні порушення середнього шару аорти є морфологічною основою для розвитку аневризми аорти. Це супроводжується втратою еластинових пластин із порушенням зв'язків між ними і зменшенням кількості проникаючих гладком'язових волокон. При цьому утворюються порожнечі, які заміщуються глікозаміногліканами, до складу яких входять хондроїтинсульфати, що і призводить до втрати еластики аорти [22]. Ушкодження колагену і еластину сприяє накопиченню в стінці аорти холестерину та його ефірів, впливає на процеси гемостазу, зокрема на фібринолітичну систему, яка разом з фібронектином (Фн) бере участь у забезпеченні неспецифічної резистентності організму, у запальних, репаративних процесах. Їхні коливання призводять до ускладнення основного захворювання.

Захворювання судин дуже часто поєднуються з підвищеною здатністю крові до згортання, чому сприяють гіперактивація тромбоцитів, ураження судинної стінки, зменшення протизгортальної активності- антитромбінової і фібринолітичної. За даними літератури, при АС, ГІМ, периферічному тромбозі спостерігають зниження фібринолітичної активності. Але низька фонова фібринолітична активність може чергуватися з підвищенням активності фібринолізу (у перші години ГІМ при викиді адреналіну внаслідок стресу) [21,22] .

Багато робіт обмежуються характеристикой одного компонента

багатокомпонентної системи, що призводить до протирічь, що виникають при оцінці стану фібринолізу і взагалі по гемостазу при аневризмі аорти.

Дослідження вмісту оксипроліну, уронових кислот у сечі, сумарних ГАГ та їх фракцій, сумарних хондроїтинсульфатів й глікопротеїнів у сироватці крові, показників фібринолітичної системи (ФС)-часу лізісу еуглобулінів (ЧЛЕ), коефіцієнту лізісу (Кл), концентрації фібриногену (Фг), продуктів деградації фібрину/фібриногенну (ПДФ-Фг), вмісту розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) та Фн у хворих при АА, АС і СЛ виявилося плідним для розробки діагностичного комплексу прогнозування розриву АА [25].

Було встановлено, що в сечі хворих з АА та АС вміст оксипроліну та уронових кислот не відрізнявся від норми. При цьому у хворих на СЛ вміст оксипроліну в сечі був підвищеним, а концентрація уронових кислот зниженою [23,24].

Спрямованість змін фракцій ГАГ порівняно з нормою в трьох клінічних групах була однакова- підвищення І фракції, в якій переважають хондроїтин-6-сульфати, зниження рівня ІІ фракції, що вміщує хондроїтин-4-сульфат, дерматан-сульфат, зменшення ІІІ фракції, що містить гепарин, гепаран-сульфат, кератан-сульфат. Найбільше підвищення І фракції спостерігалося при АА. Вміст глікопротеїнів у сироватці крові був підвищений в усіх групах [24].

Співвідношення ГАГ сумарні/хондроїтинсульфати сумарні виявилося показником, що дозволяє точніше характеризувати три клінічних групи. Його значення (71±6) при АА займає проміжне положення між значеннями при АС (52±5) і СЛ (98±9). При цьому контрольне значення складає 121±6 [25, 26].

Підвищений вміст оксипроліну в сечі при СЛ можна розглядати як ознаку інтенсивного руйнування колагену ІІІ типу, найбільш характерного для судинної тканини, а також колагенів інших типів інших тканин, які беруть участь у патологічному процесі, внаслідок ішемії та значного некрозу тканини нижніх кінцівок. Знижений рівень уронових кислот в сечі при СЛ можливо пояснити зростанням вмісту дерматан- та гепаран-сульфатів в стінці аорти, що має місце при АС, або компенсаторним накопиченням глюкуронової кислоти в печінці для

кон'югації з гормонами або виведення продуктів катаболізму білків з некротичних вогнищ.

Оскільки колаген III типу, характерний для аорти, не є переважним в організмі людини в цілому, руйнування його істотно не впливає на рівень екскреції загального оксипроліну. Цим можна пояснти відсутність підвищеної екскреції оксипроліну із сечею при АА. Можливо, відбувається порушення синтезу колагену аорти на стадії гідроксилювання пролінових і лізінових залишків. В разі неповного гідроксилювання пептидних ланцюгів утворюються менш міцні колагенові волокна.

Рівень загальних уронових кислот у сечі хворих при АА відповідає нормі. А зміни відбуваються у фракційному складі сульфатованих ГАГ- на тлі підвищення вмісту I фракції відбувається зниження рівня II і III фракцій.

Було встановлено, що порушується перерозподіл I, II та III фракцій ГАГ в сироватці крові між трьома клінічними групами. Наприклад, співвідношення вмісту I фракції до вмісту II є найбільшим при СЛ і складає 3,06 (контрольне значення 1,5). Це доводить посилений вихід із сполучної тканини аорти ГАГ, що входять до складу I фракції- хондроїтин-6-сульфатів і накопичення в тканинах компонентів фракції II- дерматан- і хондроїтин-4-сульфатів.При АА і АС коефіцієнти складають 1,82 і 1,65 [17,22].

Свіввідношення суми вмісту I і II фракцій ГАГ до вмісту III фракції (I + II/ III) є найбільшим при АА і складає 8,6 (в контролі- 3,47). Це можна пояснити тим, що в сумі ГАГ сироватки крові зменшується частка гепаран-сульфатів та гепарину і збільшується вміст фракції, яка містить хондроїтин-6-сульфат. Це відбувається за рахунок зменшення останньої фракції у тканинах аорти й робить її менш міцною, схильною до розриву. До того ж, в тканинах аорти накопичуються компоненти фракції III – гепарину та гепаран-ульфату, що характерно для АС-змін стінки аорти. Значення цього коефіцієнта при АС і СЛ складає 7,25 та 7,95, відповідно. Ці дані узгоджуються з дослідженнями Theocharis A.D., Tsolakis I. et al. [20]. Структурні зміни, виявлені ціми авторами в складі ГАГ, були обумовлені зниженням ходроїтин-6-сульфату. Розвиток АА,

пов'язаний із структурними змінами в складі ГАГ, супроводжується деструкцією стінки абдомінальної аорти. Ці дані узгоджуються з результатами гістологічних досліджень, що підтверджують припущення про те, що джерелом компонентів сполучної тканини в крові і сечі у хворих при АА є саме аорта.

Розглядання процесів гемостазу в сироватці крові в усіх трьох клінічних групах показало тенденцію до підвищення фібриногену. Подовження ЧЛЕ в крові пацієнтів обраних клінічних груп в порівнянні з контролем свідчило про зниження в них загальної фібринолітичної активості. Коефіцієнт лізісу (Кл)-співвідношення Фг/ЧЛЕ при АА не відрізнявся від контрольного, а при АС та СЛ був нижчим .

В усіх групах хворих було виявлено підвищений рівень ПДФ-Фг. Вміст РФМК при АА не відрізнявся від контрольного значення, як і при СЛ, а при АС-був знижений. Було відзначено підвищення вмісту фібронектину при АА і АС, в той час як активність плазміногену не відрізнялась від контролю в усіх трьох групах [21,24].

Ріст вмісту Фг при АА ймовірно пояснюється деструкцією тканин. До того ж, підвищення вмісту Фг як субстрату лізісу є однією з причин подовження ЧЛЕ. Крім того, ЧЛЕ залежить від активаторів Пг, а Кл при АА не відрізняється від контролю. Це дозволяє припустити, що активність активаторів плазміногену в крові хворих цієї клінічної групи відповідає нормі. Зниження Кл при СЛ і АС підтверджує зниження активності активаторів плазміногену в цих групах. Збільшення вмісту ПДФ у крові хворих з АА при пригніченні ФС може свідчити про дію інших протеолітичних ферментів (можна припустити, матриксних металопротеїназ), що активуються при запаленні. Це може сприяти підвищенню кількості ПДФ. АА може бути пов'язана з протеолізом екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). Розширення стінки АА при протеолізі викликає гемодинамічний стрес напруги.

Вміст ПДФ-Фг має найбільше значення при СЛ, що може бути викликано зниженням швидкості їх видалення із судинного русла клітинами ретикуло-ендотеліальної системи за допомогою опсонинів, в тому числі фібронектину. В

результаті руйнування сполучної тканини аорти виявляється максимальне підвищення вмісту Фн при АА у зв’язку з його інтенсивним надходженням у кровотік. Поєднане з максимальним підвищенням вмісту Фг і Фн зниження активності ФС на тлі зниження фракцій ГАГ, що містять гепарин у крові хворих з АА, збільшує схильність до тромбоутворення та в решті решт може призвести до розриву АА.

Було встановлено, що існує тісний взаємозв’язок стану ЕЦМ сполучної тканини і активності фібринолітичної системи. Це підтверджується математичними розрахунками, високим ступенем кореляції між вмістом у сироватці крові хондроїтин-6-сульфату і ПДФ, Фг і III фракції ГАГ, коефіцієнтом сумарні ГАГ/ сумарні хондроїтинульфати і РФМК, сумарні ГАГ і РФМК.

Встановлені рівні біохімічних показників (оксипроліну та уронових кислот у сечі; сумарних ГАГ та їх фракцій, сумарних хондроїтинсульфатів, глікопротеїнів, фібриногену, фібронектину, ПДФ, РФМК, ЧЛЕ і Кл у крові) можна вважати допоміжними критеріями при прогнозуванні розриву АА [25,26].

Узагальнення даних по вивченню рівня компонентів сполучної тканини в біологічних рідинах обстежуваних хворих дозволяє зробити висновок про те, що виявлені в трьох клінічних групах (СЛ, АС, АА) зміни характеризуються однаковой спрямованістю та різною інтенсивністю. Диференціювати клінічні групи дозволяє співвідношення сумарні ГАГ/сумарні хондроїтинсульфати, а також суми вмісту I і II фракцій ГАГ до вмісту III фракції (I + II/ III). Дослідження показали, що розвиток АА пов’язаний із значними змінами в структурі ГАГ, що обумовлює деструкцію абдомінальної аорти при АА й подальшу функціональну неадекватність тканини. Це збігається з даними літератури і результатами гістологічних досліджень [18,26].

Дослідження фібринолізу призвело до висновку про зниження активності фібринолітичної системи в крові хворих з АА, що в поєднанні з підвищенням вмісту Фг і Фн підвищує схильність до тромбоутворення і в решті решт може призвести до розриву АА. Математичні розрахунки підтвердили істотний кореляційний зв’язок стану ЕЦМ сполучної тканини і активності

фібринолітичної системи.

Таким чином, використання компонентів сполучної тканини в біологічних рідинах в сполученні з показниками запалення, продуктів ПОЛ, прозапальних цитокінів, компонентів системи фібринолізу в розробці діагностичного комплексу погрози розриву анеаризми аорти є найяскравішим прикладом ролі біохімії в розв’язанні медично-біологічних проблем, демонструє практичне значення біохімічних досліджень.

7.3. Пошук біохімічних критеріїв передопераційної (неоад’ювантної) поліхіміотерапії -НПХТ у хворих на рак яєчників III-IV стадій в сполученні з клінічними, морфологічними і УЗД- характеристиками

Ще одна медичноо-біологічна проблема, в вирішенні якої значну роль відіграє біохімія,- це проблема підвищення ефективності лікування раку яєчників (РЯ) III-IV стадій.

В Україні захворюваність на РЯ посідає 3-тє місце серед онкологічних пухлин геніталій після раку тіла і шийки матки та 5-те місце серед причин смертності всіх злоякісних пухлин у жінок [27].

Одним із варіантів комбінованого лікування РЯ є варіант з операцією на першому етапі з наступною поліхіміотерапією (ОП+ПХТ).

Але ж, як відомо, до 80% хворих на рак яєчників надходить у клініку для первинного лікування з III-IV стадіями захворювання. Третина цих хворих має місцевопоширений процес, що не дозволяє на першому етапі лікування виконати циторедуктивну операцію. Ці хворі на першому етапі лікування отримують неоад’ювантну поліхіміотерапію (НПХТ), застосування якої призводить до зменшення пухлинного конгломерату та збільшення рухливості пухлини, зникнення асциту, гальмування росту метастазів [28]. Це відкриває можливість для проведення циторедуктивної операції- варіант комбінованого лікування НПХТ+ОП.

Для знищення чутливих пухлинних клонів необхідно 6 курсів хіміотерапії (2-3 НПХТ). При цьому актуальним підходом до лікування є перехід від стандартних методів лікування до індивідуальних програм [27].

У зв'язку зі значенням сполучної тканини в реакціях організму на хіміотерапію пухлин, діагностичну роль ГАГ [29], перспективним є вивчення компонентів сполучної тканини як критеріїв ефективості НПХТ хворих на РЯ.

Кількісні критерії оцінки ефективності НПХТ у хворих на РЯ III-IV стадій дотепер було вивчено недостатньо. Оцінка ефективності залежала головним чином від кваліфікації лікаря.

Біохімічні дослідження показників сполучної тканини в крові хворих на РЯ III-IV стадій показали, що розвиток злоякісного процесу характеризується підвищенням вмісту сумарних ГАГ та їх фракцій- I (F1 – містить хондроїтин-6-сульфат), II (F2- містить хондроїтин-4-сульфат і дерматан-сульфат), III (F3- містить гепарин, гепаран-сульфат, кератан-сульфат) фракцій ГАГ у сироватці крові порівняно з нормою [31].

Вміст сумарних ГАГ, I і II фракцій, сумарних хондроїтинсульфатів у сироватці крові хворих на РЯ був вищий, ніж у хворих з доброякісними пухлинами яєчників (ДПЯ). Як відомо, злоякісна пухлина характеризується здатністю до інвазії й метастазування (на відміну від ДПЯ), які супроводжуються підвищенням кількості сполучнотканинних структур. Тому істотне підвищення концентрації сумарних ГАГ і хондроїтинсульфатів в ході розвитку пухлини можна вважати ознакою злоякісності.

Розглядаючи вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові, було відмічено підвищення цього показника як у хворих на РЯ III-IV стадій до лікування, так і у хворих з ДПЯ порівняно з нормою. Застосування 1 курсу НПХТ призводить до істотного зниження вмісту цих речовин порівнено з їх сумарним вмістом у хворих на РЯ III-IV стадій до лікування. Після 2 курсу НПХТ вміст хондроїтинсульфатів знижувався порівняно з попереднім впливом, та залишався на тому ж рівні після застосування 3-4, 5-6 курсів НПХТ. При цьому ці значення були вищими порівняно з нормою [32].

Вміст І фракції ГАГ у хворих на РЯ до лікування був вищий, ніж у хворих з ДПЯ. Після 1 курсу НПХТ цей показник знизився до норми і залишався на тому ж рівні після проведення 2,3,4 і 5-6 курсів НПХТ. Вміст ІІ фракції ГАГ у хворих на РЯ до лікування був вірогідно вищий, ніж у хворих з ДПЯ, і вищий за норму. Після 1 курсу НПХТ цей показник знизився до рівня при РЯ до лікування. Після впливу 2,3,4,5-6 курсів НПХТ вірогідних змін у вмісті ІІ фракції в сироватці крові хворих не було виявлено- цей показник був вищий за норму і нижчий, ніж при РЯ. Значення ІІІ фракції ГАГ в сироватці крові було підвищено в сироватці крові у хворих з ДПЯ, РЯ до лікування і при застосуванні 1,2 і 4 курсів НПХТ. Під впливом 5-6 курсів НПХТ відбулося зниження ІІІ фракції ГАГ у хворих на РЯ до норми, яке було нижче, ніж рівень цього показника у хворих з ДОЯ та з РЯ до лікування [31,32].

Згідно з даними літератури, зниження вмісту сумарних ГАГ і деяких фракцій до більш низьких значень, ніж при РЯ до лікування, а в деяких випадках- до норми, можна пояснити відновленням під впливом НПХТ тканинних бар’єрів та стінок судин, зруйнованих при інвазії пухлинних клітин у ході розвитку ракового процесу [30]. Тому зміни значень співвідношення сумарних ГАГ та їх фракцій до норми : К1=ГАГ/F1, К2= ГАГ/F2, К3= ГАГ/F3, К4=F2+F3/F1 можна розглядати як результат гальмування інвазії РЯ [33,34].

Слід зазначити, що результати біохімічних досліджень ГАГ та їх фракцій узгоджувалися з даними УЗД в динаміці проведення НПХТ та з результатами клінічних спостережень і засвідчує позитивний клінічний ефект [35,36].

Таким чином, зміни ГАГ та їх фракцій в сироватці крові хворих на РЯ можна запропанувати як додаткові критерії ефективності НПХТ в комплексі з УЗД-характеристиками (розміри пухлини і метастазів різної локалізації, пухлинна інфільтрація задньої дугласової кишені, метастатичні зміни сальника, наявність або відсутність метастатичної рідини). Структура пухлини до лікування була відзначена як пухлинний конгломерат неправильної форми, неоднорідної структури. Зі збільшенням кількості курсів НПХТ від 1-2 до 3-4 і 5-6 розміри конгломерату зменшувалися відповідно до 10-15%, 20-30% до значень менш 50%

від первинних. Структура пухлин ставала більш гетерогенною за рахунок ділянок підвищеної ехогенності, контур більш чітким і горбистим. Якщо до лікування виявлялася асцитична рідина (1-10 л) і метастатичний плеврит, то під дією НПХТ вони не визначалися вже після 1-2 курсів [30, 35, 36].

Ультразвукова картина в процесі проведення НПХТ відбиває зміни клінічної картини, а вказані ультразвукові характеристики пухлинного процесу у хворих на РЯ розповсюджених форм в ході спостереження за впливом різної кількості курсів НПХТ можна розглядати як додатковий кількісний критерій для ухвалення рішення про подальшу програму лікування, можливість проведення циторедуктивної операції в конкретному випадку на даному етапі лікування. В діагностичний комплекс оцінки ефективності НПХТ у хворих на РЯ III-IV стадій разом з біохімічними критеріями доцільно включити кількісні ультразвукові характеристики [35,36].

Визначення сумарних ГАГ та їх фракцій в тканинах пухлин під впливом різної кількості курсів НПХТ показало незначний діапазон змін цих показників. Порівняння зазначених змін в тканинах пухлин з показниками в сироватці крові показало, що зниження вмісту фракції хондроїтинсульфатів і дерматансульфатів у тканині пухлин після 1 і 3-4 курсів НПХТ не супроводжувалося підвищенням цих компонентів в сироватці крові хворих на РЯ після 1,3,4 курсів НПХТ в порівнянні зі значеннями при РЯ до лікування. При цьому зміни ГАГ в сироватці крові, які свідчать про позитивну дію НПХТ, можна пояснити як проявлення гальмування неоангіогенезу й інвазії [32, 34].

В результаті дії НПХТ на ракову пухлину яєчника, в ній підвищується вміст колагенових білків (за рівнем оксипроліну) і знижується рівень неколагенових білків (за рівнем тирозину). Порівняння досліджуваних показників при різній кількості курсів НПХТ показало, що початковий рівень оксипроліну в пухлині у хворих на РЯ був нижчий, ніж в пухлині після дії НПХТ. Ця відмінність стає вірогідно значимою після 3-4 курсів НПХТ і збільшується після 5-6 курсів НПХТ. Вміст тирозину при цьому знижувався після 3-4 і 5-6 курсів НПХТ, ніж при РЯ до лікування. Вміст оксипроліну і тирозину в ДПЯ був нижчим, ніж при

РЯ. Визначення цих метаболітів в тканині пухлини, отриманої після циторедуктивної операції, показало, що в процесі збільшення курсів НПХТ у пухлині посилюється розвиток строми (збільшення вмісту оксипроліну більше 150% від рівня, характерного для ДПЯ), що є ознакою прогнозу сприятливого перебігу захворювання [28].

Визначення вмісту СА125 у хворих на РЯ III-IV стадій при серозних аденокарциномах підтвердили зниження цього метаболіту від вихідного значення при РЯ до лікування до 36% після 1 курсу НПХТ, до 27% після 2 курсу НПХТ, до 9,6%- після 3 курсів, 5,8%- після 4 курсів і 3,6%- після 5-6 курсів НПХТ, при прогнозі сприятливого перебігу [37].

Для підтвердження діагностичної значимості ГАГ та їх фракцій щодо критеріїв ефективності НПХТ при РЯ розповсюджених форм у сироватці крові хворих на РЯ III-IV стадій були розраховані коефіцієнти кореляції між зміною вмісту СА125, ГАГ та їх фракцій. Було виявлено, що зниження сумарних ГАГ від рівня при РЯ до лікування до значення після дії 5-6 курсів НПХТ, а також II і III фракцій знаходиться в тісному взаємозв’язку зі зниженням СА125. Найтісніші кореляційні з’язки між СА125, ГАГ та їх фракціями встановлені при РЯ III-IV стадій до лікування, після 3 курсів НПХТ і 5-6 курсів. Отримані результати відкривають можливість використання вмісту ГАГ та їх фракцій у сироватці крові, поряд із СА125, для контролю за ефективністю НПХТ при лікуванні хворих на РЯ III-IV стадій [31, 37].

З біохімічними та ультразвуковими критеріями оцінки ефективності НПХТ узгоджуються морфологічні зміни, що були виявлені при аналізі пухлин у хворих на РЯ III-IV стадій, отриманих після операції, якій передувала НПХТ. Ці дані підтвердили, що у хворих на РЯ, неоперабельних на першому етапі комбінованого лікування, проведення 3-4 та 5-6 курсів НПХТ володіє більшим терапевтичним ефектом, ніж застосування 1-2 курсів. З усіх вивчених типів пухлин яєчників найбільш чутливими до проведення різної кількості курсів НПХТ виявилися серозні епітеліальні пухлини з низьким і частково помірним їх диференціюванням. В них спостерігали появу розширених осередків некрозу з

наявністю ядерного детриту й апоптозу пухлинних клітин на різних етапах загибелі. Круглоклітинну інфільтрацію між фрагментами пухлини можна розглядати як позитивний терапевтичний ефект. Під дією хіміотерапевтичних препаратів посилювався апоптоз. При збільшенні кількості курсів НПХТ в тканині пухлин з’являються апоптичні структури у вигляді «шовковичної ягоди» з порожніми ядрами, що мають тільки каріолему [38].

Ступінь проявлення лікувального патоморфозу підвищується при дослідженні серозного раку яєчників зі збільшенням кількості курсів НПХТ і залежить від чутливості пухлини.

Ще одним показником ефективності НПХТ є маркер проліферації клітин-Кі-67. Його визначення проведено в серозних аденокарциномах як найбільш поширених пухлин яєчників. Оцінювали проліферативну активність як відсоток Кі-67 позитивних клітин від загальної кількості пухлинних клітин. Враховували високу (>40%) і помірну експресію Кі-67. Низька експресія - <40%. Середня проліферативна активність серозного раку яєчників без НПХТ дорівнювала 40,3%, що було вище в 3,8 рази, ніж після проведення НПХТ. Проліферативна активність в низькодиференційованих пухлинах була в 3,2 рази вище, ніж в високодиференційованих.

Дані експресії Кі-67 у хворих на РЯ, що піддавалися дії НПХТ, дозволяють зробити висновок про чутливість пухлини до лікування та оцінювати ефективність хіміотерапії. Цей маркер може бути включений у комплекс показників ефективності НПХТ в післяопераційному періоді [37,38].

Частота виникнення ремісії в контрольній групі хворих на РЯ без оперативного втручання при оцінці ефективності лікування хворих на РЯ III-IV стадій залежно від кількості проведених курсів НПХТ становила 20% від вихідного. Після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ їз наступною операцією частота виникнення ремісії була вище і становила відповідно70,6%, 71,4%, 65%. У групі хворих з операцією на першому етапі частота виникнення ремісії складала 72,7% , що вірогідно не відрізнялося від результатів у групах після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ . Тривалість безрецидивного періоду в контрольній групі хворих без

оперативного втручання була нижча, ніж у хворих, яким на першому етапі лікування проводилася НПХТ (1-2, 3-4, 5-6). Результати тривалості безрецидивного періоду після НПХТ не відрізнялися від таких у групі хворих з оперативним втручанням на першому етапі лікування. Встановлено, що виживаність хворих через 1 рік у контрольній групі без оперативного втручання становила 20% і була нижча, ніж у групах хворих після НПХТ. А результати виживаності хворих на РЯ після НПХТ не відрізнялися від таких в групі хворих з операцією на першому етапі лікування. Виживаність хворихчерез 2 роки в контрольній групі без операції була нульовою, а в групах хворих після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ була вище і становила відповідно 44,1%, 46,4%,35% і не відрізнялася від результатів у групі з операцією на першому етапі лікування. 3-річна виживаність у групі хворих з різною кількістю курсів НПХТ (1-2, 3-4, 5-6) становила відповідно 29,4%, 28,6%,20% і вірогідно не відрізнялася від результаті у групі з операцією на першому етапі [39].

Таким чином, ефективність лікування хворих на РЯ III-IV стадій із застосуванням різної кількості курсів (1-2, 3-4, 5-6) НПХТ підвищувалася від рівня показників у групі без оператавного втручання до рівня показників ефективності лікування при варіанті операція+поліхіміотерапія (ОП+ПХТ).

Узагальнюючи сказане про проблему оцінки ефективності лікування РЯ III-IV стадій, діагностичний комплекс оцінки ефективності, в якому біохімічні дослідження відіграють істотну роль, можна поділити на предопераційний етап лікування й післяопераційний етап.

На предопераційному етапі використовуються клінічні, УЗД- й біохімічні характеристики.

До клінічних характеристик відносяться:

- Зменшення розміру та рухливість пухлинного конгломерату
- Зменшення розміру метастатичної пухлини у ректо-піхвовій перегородці
- Відсутність або зменшення об’єму асциту та специфічного плевриту

До УЗД-характеристик відносяться:

- Розміри пухлинного конгломерату зменшені до 60-20% від первинних розмірів
- Розмір метастатичної пухлини у ректо-піхвовій перегородці зменшений до 70-20% від первинних розмірів
- Розмір субкапсулярного метастазу у печінці зменшений на 40% та більше
- Відсутність асциту

До біохімічних характеристик відносяться:

- Сумарні ГАГ та сумарні хондроїтинсульфати зменшені до 75-70% від вихідного рівня
- І та ІІІ фракція ГАГ зменшені до норми
- ІІ фракція ГАГ зменшена на 25-35% від вихідного рівня
- К1,К2,К3,К4 зменшені до норми
- СА125 зменшенийдо 9,6-3,6% від вихідного рівня

На післяопераційному етапі лікування використовуються:

- оцінка лікувального патоморфозу в пухлині
- визначення експресії Кі-67 в пухлині
- підвищення в пухлині вмісту оксипроліну > 150%, зниження тирозину < 120% від рівня ДПЯ

Алгоритм лікування хворих на рак яєчників ІІІ-IV стадій можна уявити таким чином:

Якщо клінічний огляд, КТ, УЗД,СА125, сумарні ГАГ та їх І, ІІ, ІІІ фракції свідчать про нерухомий або малорухомий пухлинний конгломерат, що доходить до стінок тазу, асцит, специфічний плеврит- оперативне втручання на першому етапі лікування неможливе, треба використати НПХТ (1-2, 3-4, 5-6 курсів). Оперативне втручання на другому етапі лікування можливе, якщо організм хворої відповідає наступним кількісним критеріям ефективності НПХТ:

- Розміри пухлинного конгломерату зменшені до 60-20% до первинних розмірів.

- Розмір метастатичної пухлини у ректопіхвовій перегородці зменшений до 70-20% від первинних розмірів.
- Розмір субкапсулярного метастазу у печінці зменшений на 40% і більше.
- Відсутність асциту та специфічного плевриту.
- І та ІІІ фракції ГАГ зменшені до норми.
- ІІ фракція ГАГ зменшена на 25-35% від вихідного рівня.
- СА125 зменшений до 9,6-3,6% від вихідного рівня.
- К1, К2, К3, К4 зменшені до норми

Комплекс додаткових діагностичних критеріїв для оцінки ефективності НПХТ та алгоритм лікування хворих на РЯ ІІІ-IV стадій відкриває шлях до індивідуальних програм лікування [40].

Висновки

Таким чином, узагальнюючи викладене щодо ролі біохімії в вирішенні медично-біологічних проблем на прикладі таких проблем як діагностика погрози розриву аневризми аорти й оцінка ефективності неоад’ювантної поліхіміотерапії при комбінованому лікуванні раку яєчника ІІІ-IV стадій, можна зробити наступні висновки.

1. Результати біохімічних досліджень біологічних рідин і тканин в організмі людини є необхідною складовою діагностичних комплексів та алгоритмів лікування різних захворювань.

2. Серед біохімічних досліджень дуже корисним є вивчення компонентів сполучної тканини, оскільки вона реагує на будь-який вплив на організм, бере участь в патогенезі багатьох хвороб й відповіді на лікування.

3. Захворювання серцево-судинної системи людини, такі як аневризма аорти (АА), атеросклероз (АС), синдром Леріша (СЛ) супроводжуються порушеннями біохімічного складу тканини аорти, що корелює із змінами вмісту компонентів сполучної тканини- колагенових і неколагенових білків, глікопротеїнів, протеогліканів.

4. При аневризмі аорти із загрозою розриву тільки на «шорсткуватій»

ділянці стінки аорти накопичується гепарансульфат і знижується рівень хондроїтинсульфатів, що є прогностичним критерієм розриву стінки аорти.

5. Співвідношення компонентів сполучної тканини сумарні ГАГ/гепарин при АА, АС, СЛ характеризувалося зниженням, а співвідношення сумарні ГАГ/хондроїтинсульфат, гіалуронова кислота / хондроїтинсульфат – підвищенням. Ці зміни при АА із загрозою розриву були більш вираженими.

6. Посилення запальної реакції є критерієм розриву АА, про що свідчить максимальне порівняно з іншими групами значення ШОЕ на тлі підвищення вмісту сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів,, 4- та 6- інтерлейкінів.

7. Вміст продуктів ПОЛ- ДК, МДА, ШО корелює із загрозою розриву АА. Головним джерелом цих речовин при АА є нейтрофіли і еритроцити.

8. Між показниками стану сполучної тканини- оксипроліну, тирозину, гексозамінів, гексуронових кислот, сумарних ГАГ і їх фракцій у тканині аорти та показниками запалення,ПОЛ, АОС, вмістом 4- і 6-інтерлейкінів в сироватці крові існує тісний кореляційний зв’язок.

9. Лабораторними критеріями загрози розриву АА є: швидкість осідання еритроцитів- до 520-660%, вміст у сироватці крові сіалових кислот- до 146-252%, гексоз- до 140-150%, глікопротеїнів- до 164-186%,, хондроїтин-6-сульфату- до152-169%, підвищення інтерлейкіну-4 – в 11,9-15,3 рази, інтерлейкіну-6 – в 3,27-5,47 рази, СМП- в 1,1-1,3 рази,ДК- в 1,4-1,6 рази й АОС- в 1,4-1,6 рази, а також МДА, ДК і ШО – в 1,3-1,5 рази у клітинах крові.

10. Між показниками стану сполучної тканини (оксипроліну і уронових кислот у сечі, сумарних ГАГ сироватки крові та їх фракцій, сумарних хондроїтин-сульфатів, глікопротеїнів, фібпонектину) і фібринолітичної системи (часу лізису еуглобулінової фракції-ЧЛЕ, концентрації фібриногену-Фг, коефіцієнта лізису- Кл, активності плазміногену- Пг, вмісту розчинних фібринмономерних комплексів -РФМК, продуктів деградації фібрину/фібриногену- ПДФ/Фг при АС, СЛ, АА існує взаємозв’язок, підтверджений за допомогою кореляційного аналізу.

11. При АА встановлено максимальне порівняно з контрольною групою

підвищення в сироватці крові вмісту хондроїтин-6-сульфату (І фракція), глікопротеїнів і фібронектину.

12. Співвідношення вмісту сумарні ГАГ/сумарні хондроїтин-сульфати, а також відношення вмісту І і ІІ фракцій до вмісту ІІІ фракції дозволяють диференціювати клінічні групи. Значення цих коефіцієнтів при АА із загрозою розриву складає 71±6 і 8,6±1,2 відповідно (норма 121±6 і 3,47±0,4) і характеризує такий стан стінки аорти, коли вона має найменшу міцність і еластичність.

13. У хворих з АА в сироватці крові спостерігаються максимально підвищені, у порівнянні з контрольною групою, рівні Фг і Фн, а також вмісту ПДФ на фоні зниження фібринолітичної активностіі вмісту РФМК; активність Пг- в межах норми.

14. Визначення вмісту фібриногену, фібронектину, ПДФ/Фг, РФМК у крові, ЧЛЕ і Кл, а також уронових кислот в сечі, на фоні сумарних ГАГ в сироватці крові та їх фракцій, сумарних хондроїтин-сульфатів і глікопротеїнів можна вважати допоміжними критеріями можна вважати допоміжним критеріямидля прогнозування розриву АА.

15. Кількісними біохімічними критеріями ефективності НПХТ при РЯ ІІІ-IV стадій (1-2, 3-4, 5-6 курсів), що дозволяють переходити від стандартних методів лікування до використання індивідуальних програм, поряд з клінічними і УЗД-характеристиками, є І та ІІІ фракції ГАГ зменшені до норми; ІІ фракція ГАГ зменшена на 25-35% від вихідного рівня; СА125 зменшений до 9,6-3,6% від вихідного рівня; К1, К2, К3, К4 зменшені до норми.

KAPITEL 8 / CHAPTER 8 [8]
ARTERIAL HYPERTENSION AND COMORBID CONDITIONS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-014

Arterial hypertension (AH) remains among the most common cardiovascular diseases (CVDs) worldwide and in Ukraine in particular, which results in its significant impact on public health indicators.

It's worth emphasizing that AH is an example of the relevance and importance of such a problem as comorbidities since it is almost impossible to find hypertension alone without concomitant metabolic disorders. Year by year, AH tends to rejuvenate progressively. According to several studies, AH is diagnosed in individuals aged 18 to 30 years, and its incidence is increasing annually [1,2]. AH is often called a "silent killer" for it may not cause symptoms for a long time, but remains a leading and independent risk factor for the development of coronary heart disease (CHD), stroke, kidney disease, peripheral artery disease, vascular cognitive impairment, and premature death in the world [3].

AH is characterized by a high level of comorbidity [4,5]. Patients with AH usually develop one or often several comorbidities. According to several investigations, from 10 to 43% of patients with AH have at least 2 comorbidities, from 3 to 18% - 3 or more. Based on an examination of 30,092 patients with high blood pressure, J. Noh et al. found that the most common comorbidities were obesity (60.1%), dyslipidemia (57.6%), and fasting hyperglycemia (45.1%) [6-8].

Currently, the worldwide prevalence of cardiovascular diseases is about 100 million. In turn, 70-80% of cardiovascular cases are reversible if treated with proven preventive measures. [3,9]

A rise in blood pressure (BP) significantly impairs patients' prognosis due to progressive damage to target organs and increases the risk of coronary heart disease (CHD), heart attack, stroke, acute and chronic heart failure, heart rhythm disturbances, and sudden death [3].

[8] **Authors:** *Dunaieva Inna Pavlivna*

Elevated BP tends to be a major cardiovascular risk factor in patients with diabetes mellitus (DM). The combination of high BP and DM dramatically raises the risk of damaging target organs (heart, brain, and kidneys) and results in a higher incidence of cardiovascular complications and death [10-12].

As of today, we are witnessing a steady climb in DM incidence, especially type 2, and a tendency to increase its development not only among the adult population but also among younger people. According to the International Diabetes Federation, there are 2.3 million people with DM in Ukraine, with 90% of these patients suffering from type 2 DM. In terms of AH, it is twice as common in patients with DM compared to the overall population and is diagnosed in about 80% of patients with type 2 DM. Moreover, patients with AH in combination with type 2 DM are 2 times more likely to develop acute cerebrovascular accident (CVA) and 3 times more likely to have coronary heart disease and heart failure [7,13-15].

Hence, according to the Framingham Heart Study, which has already become a classic reference, the presence of AH in DM patients was associated with a 57% higher incidence of cardiovascular accidents and a 72% higher risk of all-cause mortality [16].

Accordingly, patients with both type 2 DM and AH require effective BP-lowering measures and protection of target organs from damage, which can lower the risk of cardiovascular complications and premature death.

Obesity is another AH comorbidity. When compared with the last quarter of the past century, the number of overweight individuals worldwide has doubled and currently exceeds 1.9 billion adults, of whom about 500 million are considered obese [17].

AH is the most frequent disease associated with obesity, which appears both as a risk factor for its development and as a determinant of global CVR in patients with AH [18]. The place of high BMI values as a factor of CVR is determined by the findings of meta-analyses of multiple prospective studies demonstrating a J-shaped association of this variable with total and cardiovascular mortality with a minimum level of the latter in the range of 20.0 (22.5) kg/m^2 to 25 kg/m^2. Moreover, in the structure of overweight and obesity-related nosologic units, cardiovascular pathology is the leader.

More than two-thirds of the four million annual deaths worldwide associated with high BMI are attributed to cardiovascular deaths [19-21].

In most European countries, the actual prevalence of obesity is about 20% [22]. These figures have almost tripled since 1986, when the European Association for the Study of Obesity (EASO) was founded to address the emerging obesity challenge. According to the WHO, obesity is defined as "abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to health," especially its abdominal (visceral) formation. Contrary to the belief that obesity is only a risk factor for diseases, the World Obesity Federation (WOF) has declared obesity as a chronic recurrent progressive disease [23].

Nowadays, obesity remains one of the main public health concerns and reaches global epidemic levels. According to the WHO, the number of people suffering from obesity worldwide has more than tripled between 1975 and 2016. In 2016, well over 1.9 billion adults older than 18 were overweight, with about 650 million of them being obese. It is expected that by 2030, 1/2 (57.8%) of the world's adult population will have a BMI score of 25 kg/m² or more. Western Europe and the United States are traditionally considered to be the world leaders in obesity incidence, while the increase is also observed in developing countries. Annually, the number of people suffering from obesity increases by at least 1% in the population. In obesity epidemiology, a particularly alarming indicator is the percentage of overweight children and adolescents. It was 23.89% among boys and 22.6% among girls in developed countries in 2013. The study by Rao G. (2016) analyzed data from 40,780 American children and adolescents aged 2 to 19 years and showed that the prevalence of obesity was 17%, and 5.8% of children were severely obese [24]. By 2013, the percentage of overweight and obese children and adolescents in developing countries also increased from 8.1 to 12.9% among boys and from 8.4 to 13.4% among girls. Ukraine's obesity prevalence is also rising steadily. According to the first nationwide study on the prevalence of major risk factors for non-communicable diseases in Ukraine, which complies with the WHO-approved Epidemiological Surveillance, only 2/5 (39.6%) of Ukrainians had a normal weight in 2019, while almost 3/5 (59.1%) of the population were overweight, including a quarter of the population (24.8%) who were obese.

Currently, chronic non-communicable diseases, including hypertension, type 2 DM, and obesity, have significantly escalated in our country. The main reasons for this are unfavorable social, economic, environmental, and migration circumstances for a particular person and unprecedented negative lifestyle patterns for a significant proportion of Ukrainians [25].

Multiple studies in different populations have shown an almost linear relationship between BMI and systolic and diastolic BP, whereas the prevalence of AH among obese patients exceeds 60%. However, the association between obesity and AH is defined by two main consequences: Higher morbidity and mortality from CVD, as well as an increase in the number of cases of treatment-resistant AH. Several authors have described the clinical features of obesity-associated AH, which include, in particular, systolic-diastolic AH at daytime and systolic AH at night, increased pulse pressure, and a violation of the daily BP profile with insufficient reduction of systolic BP at night.

There are many putative pathogenetic mechanisms behind obesity leading to AH. These include activation of the sympathetic nervous system, RAAS; imbalance of vasoconstrictor and vasodilator responses to stimuli; systemic inflammation; metabolic disorders (including hyperinsulinemia, adipokine imbalance, and increased cytokines). In overweight and obese individuals, the influence of adipokines may be one of the key processes involved in AH development. Numerous studies have concluded that the pattern of adipose tissue distribution, characterized by the predominance of VAT, is the most important factor in the increase in BP in overweight and obese individuals.

Effective BP lowering requires the following inseparable ingredients: the patient's desire to be treated; and the physician's desire to select the best treatment regimen for the patient. To achieve the target BP level in patients with DM, it is often advisable to prescribe combined therapy. According to current guidelines for AH treatment, most patients require 2 or more medications to achieve target BP levels.

The above findings were based on multiple clinical trials that demonstrated the need for combined therapy.

Nowadays, fixed combinations that significantly lower BP levels are the most

effective, promoting greater patient adherence to treatment. The combination of antihypertensive agents with a complementary effect increases efficacy and tolerability compared to high-dose monotherapy, reduces dose-related adverse reactions observed with high-dose monotherapy, and synergizes the pleiotropic effects of medications.

Treatment with a fixed combination should be started in patients with BP 20/10 mm Hg higher than the target.

These are the main requirements for a molecule in a fixed combination: all components must have a positive effect on cardiovascular prognosis, no frequent dosage adjustments are required, and they must have high tolerance.

Recent WHO guidelines on the frequency of AH assessment and treatment are highly relevant. These include the need for monthly monitoring after starting or changing antihypertensive drugs until patients reach the target value (provisory recommendation, lower-grade evidence). The WHO suggests that patients with low BP should be monitored every 3-6 months (provisory recommendation, lower-grade evidence). The WHO assumes that pharmacological treatment of hypertension should be ensured by professionals who have undergone proper independent training and are familiar with special treatment protocols [26].

We examined 56 patients with AH, type 2 DM, and obesity.

The mean age of the subjects was (64.4±1.1), of whom 24 (43%) were men and 32 (57%) were women. AH was diagnosed according to the recommendations of the International Society of Hypertension (ISH), 2020 [27]. Type 2 DM and obesity were diagnosed by clinical, instrumental, and biochemical criteria according to the WHO and European Society of Endocrinology expert recommendations. All patients were classified into several groups: Group 1 included 27 patients with AH, type 2 DM, and grade I obesity who received ramipril of 10 mg per day; Group 2 included 29 patients with AH, type 2 DM, and grade I obesity who received telmisartan of 40 mg per day. All patients also received standard therapy with a mean dose of 5 mg of bisoprolol and a mean dose of 1,000 mg of metformin. Patients were examined before starting therapy and 3 months after.

The examined comorbid patients with AH, type 2 DM, and concomitant obesity

belong to the group of high cardiovascular risk, in whom ACEIs reduce cardiovascular morbidity and mortality, and ARB have a similar effect. Nevertheless, comparing the effects of these two groups of drugs in a similar patient population is of particular interest.

Two groups of patients were examined and treated: Group 1 included 27 patients with AH, type 2 DM, and grade I obesity who received ramipril of 10 mg per day; Group 2 included 29 patients with AH, type 2 DM, and grade I obesity who received telmisartan of 40 mg per day. All patients also received standard therapy with a mean dose of 5 mg of bisoprolol and a mean dose of 1,000 mg of metformin. In addition to the prescribed treatment, patients were advised to follow non-drug treatment guidelines, namely, nutrition therapy aimed at correcting body weight and reducing BP to target levels. Patients were also urged to increase physical activity, mainly by walking at a fast or moderately fast pace for at least 45 minutes per day.

It was found that complex antihypertensive treatment for three months resulted in a significant decrease in systolic blood pressure (SBP) (by 19.6%) $p<0.05$, diastolic blood pressure (DBP) (by 15%) $p<0.05$, and heart rate (HR) (by 9%) (Table 1).

Echocardiographic findings: decreased levels in EDV by 25.5% $p<0.05$, ESV by 17.3% $p<0.05$, EDD by 24.0% $p<0.05$, LVM by 8.3%; EF increased by 6% $p<0.05$ compared to the pretreatment parameters.

Conducted therapy of patients with comorbidities proved almost the same positive effect of ramipril and telmisartan on structural and functional parameters of LV and EF. Meanwhile, no significant differences were found between such parameters as fasting blood glucose, HbA1c, insulin, TC, TG, and HDL. However, a significant decrease in LDL levels and BMI $p<0.05$ was observed after treatment.

Based on the results, it's safe to say that telmisartan has the same efficacy as ramipril in patients with AH and concomitant type 2 DM and obesity, and this agent is less likely to cause angioedema. Choosing between telmisartan and ramipril depends on physicians' preferences and individual patient tolerance. The data obtained are consistent with global data on the beneficial effect of ACEIs. For instance, several international wide-scale trials (CONSENSUS I, SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, etc.)

Table 1 - Changes in parameters during complex treatment with ramipril or telmisartan in patients with AH and concomitant type 2 DM and obesity

Parameter	Before treatment n=56	After 3-month treatment	
		Group I n=27	Group II n=29
1	2	3	4
SBP, mm Hg	159.4±3.0	128.3±0.7*	127.2±0.7*
DBP, mm Hg	92.4±1.8	79.3±0.8*	79.3±0.8*
HR, bpm	76.8±2.1	70.1±1.0	68.9±1.4
EDV, ml	180.4±3.3	144.4±3.9*	135.8±1.4*
ESV, ml	82.8±1.6	69.5±2.9*	67.9±1.9*
EDD, cm	6.5±0.1	5.0±0.1	4.8±0.1
ESD, cm	3.2±0.1	2.8±0.1	2.8±0.1
EF, %	47.6±0.8	50.7±0.8*	50.6±0.83*
LVM, g	263.3±6.9	241.5±5.2*	240.8±6.9*
Insulin, μU/ml	29.3±0.5	28.9±0.4	28.8±0.4
Fasting glucose, mmol/l	7.5±0.4	7.3±0.1	7.1±0.1
HbA1c, %	7.8±0.6	7.6±0.1	7.7±0.1
TC, mmol/l	5.4±0.1	5.21±0.1	5.22±0.1
TG, mmol/l	1.9±0.1	1.8±0.1	1.81±0.1
HDL, mmol/l	0.9±0.03	0.93±0.02	1.0±0.01
LDL, mmol/l	3.1±0.1	2.8±0.1*	2.90±0.09*
VLDL, mmol/l	1.7±0.02	1.6±0.01	1.6±0.04
AC	3.4±0.1	3.1±0.1	3.1±0.1
BMI, kg/m^2	31.3±0.2	28.2±0.2*	29.3±0.3*

*Note. * - the difference in parameters compared to the control is reliable, p<0.05.*

have revealed both a significant clinical effect and an impact on hemodynamics and myocardial remodeling, as well as a marked improvement in the quality of life of patients [28-30]. Multiple clinical trials involving about 150,000 patients have convincingly demonstrated that ACEIs reduce mortality and prevent heart attack, stroke, and heart failure in patients with high cardiovascular risk.

Several studies have confirmed that prolonged ARB administration in comorbid patients was associated with a decrease in mortality or hospitalization in patients with low EF or those who could not tolerate ACEIs. Compared with ACEIs, ARB reduced the incidence of vascular complications in high-risk patients with AH, concomitant type 2 DM, and obesity [31-32]. This group of drugs is mainly known for its stable BP

control. Besides, several studies have shown additional organ-protective effects of sartans: cardioprotective (LIFE, JIKEI-HEART), nephroprotective (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), neuroprotective (MOSES, ACCESS), as well as a positive effect on glycemic control (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR) [33].

Therefore, the world is currently experiencing high rates of growth in such chronic diseases as arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (type 2 DM), and obesity. The combination of AH and type 2 DM literally multiplies the risk of developing fatal cardiovascular complications. A reduction in systolic blood pressure (SBP) by every 10 mm Hg proved to reduce mortality by 15% in the UKPDS study (1998).

An individual approach based on the complications or their risk with the relevant differentiated tactics is the most up-to-date treatment strategy for comorbid patients. The first step for those at high risk of developing vascular complications is to normalize BP. The current tactic consists of taking antihypertensive drugs that are effective for a particular patient and do not cause adverse effects.

KAPITEL 9 / CHAPTER 9 [9]
FOREIGN EXPERIENCE IN THE IMPLEMENTATION OF THE STATE POLICY ON THE MODERNIZATION OF THE PRIMARY MEDICAL CARE SYSTEM

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-019

Актуальність. Світові рейтинги визначення найкращої системи охорони здоров’я та забезпечення реалізації права на охорону здоров’я громадян не дають єдиної відповіді, яка ж країна є світовим лідером у цій сфері. Насамперед це пов’язано з використанням різних критеріїв оцінки.

Аналіз реалізації права на охорону здоров’я та функціонування систем охорони здоров’я у різних країнах світу надав можливість зробити висновок, що на практиці не існує єдиної правильної, універсальної моделі фінансового забезпечення системи охорони здоров’я. Зарубіжний досвід продемонстрував, що важливу роль у функціонуванні охорони здоров’я відіграє культура суспільства та соціальна поведінка громадян конкретної країни. Механізм фінансування охорони здоров’я може бути успішно вдосконалений як у рамках бюджетного фінансування, так і соціального медичного страхування.

Мета роботи є дослідження зарубіжного досвіду реалізації державної політики щодо модернізації системи надання первинної медичної допомоги в Україні.

Матеріал та методи дослідження. Джерелами інформації стали опубліковані наукові праці вітчизняних та зарубіжних дослідників, зокрема пошуково-бібліографічний метод було використано для систематизації наукових праць із теми дослідження; порівняльно-правовий метод використовувався при аналізі загальних та спеціальних нормативно-правових актів; методи аналізу і синтезу, класифікації та систематизації, узагальнення й аналогії використовувався для вивчення зарубіжного досвіду реалізації державної політики щодо модернізації системи надання первинної медичної допомоги; метод узагальнення і прогностичний метод застосовувався у процесі

[9] **Authors:** *Derpak Yuriy Yu., Derpak Kateryna Yu.*

формулювання висновків, рекомендацій та пропозицій.

Результати та їх обговорення.

Система охорони здоров'я України займає 114 місце. Відповідно до Глобального індексу безпеки здоров'я у 2019 році до найкращих країн світу належать США, Великобританія, Нідерланди, Австралія. Україна в цьому рейтингу зайняла 94 місце [1, 2]. Відповідно до звіту про Європейський індекс споживачів охорони здоров'я за 2018 рік система охорони здоров'я Швейцарії, Нідерландів та Норвегії зайняли перші місця. Поряд з цим у цьому ж звіті визнано, що найкраще забезпечення прав пацієнтів є у Нідерландах та Норвегії, доступність – у Швейцарії, результати лікування – у Фінляндії, Норвегії, Швейцарії, діапазон та доступ до послуг – у Нідерландах та Швеції, профілактика – у Норвегії, фармацевтичні препарати – у Німеччині та Нідерландах [3, 4].

За рейтингом забезпечення медичними послугами визнана найкращою у світі Британська система охорони здоров'я.

Британська модель – переважно державна. Її бюджет на 90 % формується за рахунок держбюджету. На медицину щороку йде 9,5 % валового внутрішнього продукту (ВВП). Це другий за обсягом соціальний бюджет країни, більший має тільки Пенсійний фонд. Такі значні асигнування дозволяють покривати від 82 % до 85 % усіх видатків. Ще майже 8% дає приватне медичне страхування, від 2 % до 5% — готівкові кошти громадян, які оплачують додаткові послуги, решту — державне медстрахування і комерційна діяльність NHS. Усі медпослуги в Британії надають безоплатно. Нічого не вартують пацієнтам і ліки, на які є рецепт лікаря. Існує практика відшкодування вартості проїзду до клініки [5].

Уряд Британії запровадив концепцію «внутрішнього ринку», коли лікарізагальної практики стали створювати самоврядні об'єднання фондоутримувачів (розпорядників коштів). Поняття «ринок» змінили на «співробітництво», а фондоутримувачі стали групами первинної допомоги. Взагалі акцент зробили на рівні первинної медичної допомоги. Ці та низка інших ринкових заходів дозволяють стримувати характерне для всього світу зростання

вартості лікування, змушує медиків економити, а загалом – зробили модель, мабуть, найменш затратною у світі. В усякому разі медбюджет Британії удвічі менший за бюджети інших розвинутих країн, але ефективність моделі – одна з найвищих у світі (в США на одну люди витрачають 8500 доларів на рік, у Британії – 3400, але американці визнають, що британська модель ефективніша) [5].

Однією з найбільш успішних у світі визнана австралійська система охорони здоров'я, ефективність якої забезпечується на поєднанні державних та приватних провайдерів надання медичних сервісів та фінансова структура оплати медичних послуг в Австралії.

Так, у своєму дослідженні, Bloomberg «Найбільш ефективні системи охорони здоров'я у світі», Австралія посідає 6-е місце у світі. В дослідженні враховували середню тривалість життя, показники абсолютної й відносної вартісті медичних послуг на одного мешканця. Звертає увагу те, що у австралійців низька дитячя смертність (до 5 років) – 4.1 на 1000 новонародженних, низька неонатальна смертність (смерть немовлят до 28 днів від народження) 2 на 1000 народжених живими й висока середня тривалість життя – 82.2 роки [6].

Первинна ланка (комунальні і державні амбулаторії, стоматологічні центри, фармація) охорони здоров'я забезпечується приблизно однаково приватними й державними надавачами послуг (провайдерами), то вторинна ланка (лікарні) - переважно представлені закладами державної форми власності (58 567 ліжок, що становить 65 % від загальної кількості), при незначній кількості приватних лікарень (30 929 ліжок , що складає 35%).

Крім того, існує близько 126 мереж локальних лікарень, які дуже тісно зв'язані між собою. Метою створення яких є краща організація і координація медичної допомоги, що дозволяє легко координувати всі процеси, при наданні чи організації певної медичної послуги. Ці лікарні є автономні при використанні бюджетних коштів на потреби регіону чи конкретної групи населення (аборигенів), пацієнт може отримати допомогу в будь-якому медичному закладі

і без спеціальних направлень, медичні установи обмінюються інформацією стосовно пацієнта, що спрощує роботу і позитивно впливає на якість наданої послуг, на відміну від українських [6].

Так, фінансування медичної послуги в Австралії здійснюється на 70 % за рахунок бюджету держави і на 30 % - власного: із своєї «кишені» пацієнт 17 % витрат проплачує: 8 % через приватні страхові компанії, 5 % - через план компенсацій внаслідок нещасних випадків (оплату витрат на лікування й реабілітацію, а також витрати внаслідок тимчасової непрацездатності при травмах при дорожньотранспортних подіях чи на виробництві. В основному, фінансування здійснюється через податки, самостійно автралійці купують лише приватні страхові полюси, вартість яких становить на сім’ю від $1500 до $8000 на рік на ($ – тут і далі маємо на увазі австралійські долари) і які залежать від обсягу наданої медичної послуги.

Австралія у 2011 – 2012 роках витрачала на охорону здоров’я близько 9.5% свого ВВП ($140 млрд), при цьому на первинну ланку витрачається 36.1% загального бюджету ($50.6 млрд), а на вторинну – 38.1% ($53.6 млрд). Державне фінансування здійснюється за рахунок Австралійського уряду (42.4 % із 70 %) та урядів штатів (27.3 % із 70 %) [6].

Таким чином, основною ланкою первинної медичної допомоги в Австралії займає місце інститут сімейної медицини, для здійснення своєї основної фунції - профілактики захворювань. Зарплата лікаря залежить від кількості здорових людей, чим вищий цей показник, тим вища зарплата. Вузьких спеціалістів (ЛОРів, невропатологів, урологів або інших спеціалістів) набагато менше, ніж лікарів загальної практики. Вузькі спеціалісти володіють високого рівня знаннями і надають високо спеціалізовану допомогу пацієнтам, які мають вузькопрофільну патологію і на прийом до такого спеціаліста можна потрапити лише через направлення від сімейного лікаря. Це все разом дозволяє ефективно витрачати кошти на підготовку висококвалвфікованих кадрів.

Швейцарія має найкращу систему охорони здоров’я в Європі. Поряд з цим, система охорони здоров’я Швейцарії є однією з найдорожчих у світі. На відміну

від інших європейських країн, система охорони здоров’я Швейцарії не заснована на оподаткуванні та не фінансується роботодавцями. Натомість кожен, хто проживає в Швейцарії, сплачує внески й може отримати базове медичне страхування та страхування від нещасних випадків, щоб отримати лікування. Багато людей доповнюють базове покриття додатковим приватним медичним страхуванням. Таким чином, доступ до системи охорони здоров’я, мають лише ті, хто має хоча б базове медичне страхування. Базове медичне страхування покриває близько 80 -90 % витрат на охорону здоров’я, включає: аварії, альтернативну терапію, психотерапію, реабілітацію після операцій чи серйозних захворювань, обстеження на рак, екстрене лікування серйозних захворювань рота чи щелепи (стоматологічна допомога), загальні обстеження та лікування (стаціонарне, амбулаторне та невідкладне), лікування захворювань очей, гінекологічні обстеження та пологи, витрати на медичні вироби, ліки по рецептах. Крім того, базове медичне страхування охоплює кілька щеплень, зокрема: щеплення проти коклюшу, дифтерії та правця, гепатиту Б, кору, епідемічного паротиту (свинки) та краснухи [7].

Система медичного страхування у Нідерландах – це поєднання приватних медичних планів із соціальними умовами, побудованими на принципах солідарності, ефективності та цінності для пацієнта.

У Нідерландах існує два види медичного страхування: обов’язкове основне страхування або базове страхування й необов’язкове додаткове страхування. Основне медичне страхування в Нідерландах є обов’язковим.

Поліс медичного страхування дає право на безкоштовне медичне лікування в Нідерландах, включаючи стандартні рецепти. Державне медичне страхування не охоплює деяких видів лікування, таких як стоматологічна допомоги та фізіотерапія [8, 9].

Кожен, хто проживає або працює понад чотири місяці в Нідерландах, повинен отримати медичне страхування базового рівня (з додатковим покриттям або без нього). Люди з меншим рівнем доходу можуть звернутися за фінансовою допомогою на основну медичну допомогу або, якщо вони хочуть додаткових

послуг, але не можуть їх дозволити [10].

Для реалізації свого права на охорону здоров’я в Нідерландах, особа має зареєструватися у своїй місцевій раді, щоб отримати номер служби обслуговування громадян (BSN), потім вибрати і зареєструватися на медичне страхування та у місцевого лікаря [9].

Крім того, якщо особа протягом чотирьох місяців не придбала базового медичного страхування, то уряд вживає всі заходи для викорінення незастрахованих осіб. Зокрема, спочатку уряд направить лист з проханням зареєструватися на медичне страхування протягом трьох місяців. Якщо особа протягом вказаного періоду знову не звертається, то на особу накладається штраф. Наприклад, сума штрафу у 2019 році становить 410,49 євро. Крім того, якщо особа не зверталася більше півроку, то буде виписано другий штраф на таку ж саму суму. І якщо з моменту першого листа уряду пройшло дев’ять місяців, то місцеві органи влади самі зареєструють у страховика особу і з неї буде стягуватися щомісячна компенсація із зарплати [11, 12].

В Україні для підвищення ефективності національної системи охорони здоров’я необхідно розробити та впровадити власну програму медичного страхування з урахуванням соціально-економічних особливостей розвитку держави. Для цього слід переглянути існуючу національну політику в цій сфері та зосередити основні зусилля на вирішенні найважливіших проблем охорони здоров’я, зокрема доступності та своєчасності якісної медичної допомоги, високої ефективності охорони здоров’я, поліпшення якості послуг.

Запровадження в Україні медичного обов’язкового страхування призведе не лише до покращення надання медичних послуг, а також до вдосконалення управління всією системою та її фінансування [1, 13].

Висновки

Досліджено зарубіжний досвід реалізації державної політики щодо модерніз ації системи надання первинної медичної допомоги та встановлено, що за рейтингом забезпечення медичними послугами визнана найкращою у світі Британська система охорони здоров’я, яка переважно державна. Її бюджет на 90 % формується за рахунок держбюджету. На медицину щороку йде 9,5 % валового внутрішнього продукту (ВВП).

Також, однією з найбільш успішних у світі визнана австралійська система охорони здоров’я, ефективність якої зумовлена поєднанням державних та приватних провайдерів різноманітних медичних сервісів та структура і механізм фінансування медичних послуг. Встановлено, що Швейцарія має найкращу систему охорони здоров’я в Європі, але поряд з цим, є однією з найдорожчих у світі.

KAPITEL 10 / CHAPTER 10 [10]
PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-015

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) - hold one of the leading places in the causes of death in Ukraine [1]. Decisive role in increasing of cardiovascular pathology is being played by the negative ”acqusions” of the modern society - sedentary lifestyle, chronic stress and increasing of caloric value of the food. Those modifying risk factors lead to incessant increasing to arterial hypertension (AH),dyslipidemia, adiposity and insulin resistance [2, 3].

Nowadays AH is considered as a endothelium dysfunction (ED) condition, that is accompanied by constriction of vascular smooth muscles, increasing of left ventricle emission resistance and predisposition to atherosclerosis [3, 4].

Endothelial dysfunction of the vessels is pathogenetically connected with insulin resistance (IR) development, that is observed in a significant number of patients with AH and lies in the basis of metabolic syndrom [5, 6]. The accumulated experimental and clinical material together with epidemiological researches, that showed increase of insulin level in patients with AH, certainly indicate that IR is an important pathogenetical link of AH [7].

IR-is an insufficient biological responce of the cells to insulin action with its sufficient concentration in blood [8]. Causal connection of endothelial dysfunction (ED) and IR still are disputable. In numerous researches it has been demonstrated that ED is the consequence of those mechanisms, that lie in the basis of IR - hypeglycemia, arterial hypertension (AH) and dyslipidemia. With hyperglycemia a protein kinase-C enzyme is being activated in endothelial cells, that increases vascular cells permeability for proteins and breaches endothelium dependent vasodilatattion (EDV) [9]. Besides this, hyperglycemia activates the processes of lipid pereoxidation, which products inhibit vasodilatory function of endothelium. With AH, a defection of endothelial cells

[10] **Authors:** *Khrebtii Halyna*

architectonics, increase production of vasoconstrictor endothelin-1, vascular remodelling with hardening of blood vessels takes place. Thus, the mechanisms mentioned above reduce EDV while increasing the permeability of endothelium and adhesion molecules expression [10]. Other researchers consider that ED leads to IR development in the consequence of defection of transendothelial transportation of insulin [11].

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

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

L-arginine (α-amino-δ-huanido valerian acid) - conditionally essential acid, that is an active and versatile cell regulator of numerous vital body functions. L-arginine is a substarate for NO-synthase-enzyme, that catalyzes synthesis of NO in endothelials [12].

Material and research methods.

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

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

kidneys in the acute phase, endocrinological diseases.

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

HOMA = insulin level in blood fasting (mIU/ml) multiplied by glucose level in blood fasting (mmol/l) and divided by 22,5. A normal index has been considered HOMA-index not greater than 2,77 [13].

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

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

with AH of II stage was (12,3 + 0,8) mg,the average dose of amlodipine (6,1 + 0,3) mg.

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

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

The results and discussion of them

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

It's also necessary to mention, that the majority of examined patients had explict endothelial dysfunction of the vessels as a considerable lowering of EDV with a formation of mainly vasoconstrictive reaction to the test with reactive hyperemia. The detected defections don't contradict the majority of the reserches results [14, 15].

It can also be noted, that ENDV was lowered in all the groups of the examined patients. It should be mentioned, that a dysfunction of normal vasodilating reaction to nitroglycerin of the patients with AH and IR, makes it possible that a defected reaction of smooth muscles cells of the vesssels to nitrovasolidators possibly take part in

Table 1 - The dynamics of endothelial functions of the vessels of the patients with hypertonic disease with insulin resistance under the influence of different treatment schemes

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

Notes:

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

endothelium dysfunction development. Some researches explain that by early "aging" of the vessels of the patients with IR with vascular cytoarchitecnonics [16, 17]. In the patients with AH accompanied by IR, EDV significantly improved under the influence of different therapy schemes after 3 months of observation. In 3 months, EDV in the selected groups of the patients under the effect of basic therapy scheme increased by

63,1%, and with additional prescription of L-arginine to 97, 9%.

Increase, induced by the blood flow of EDV, while taking 6gr per day of L-arginine was confirmed by J.P. Lekakis et al. [18] in prospective randomized double blind study with the participation of 35 patients with AH. Taking L-arginine significantly increased dilatation of brachial artery, due to blood flow (1,7±3,4% compared to з 5,9±5,4%; d = 0,008). In a research, held by A. Palloshi et al., oral intake of L-arginine 6gr per day by the patients with microvascular stenocardia and AH, significantly increased EDV and the level of cyclic GMP [19].

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

Table 2 - Dynamics of carbohydrate metabolism parameters of the patients with hypertonic disease with insulin resistance under the influence of different treatment schemes

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

Notes:
1.Symbol: *HOMA* (*Homeostasis model assessment*) – index, that is used for determination of insulin resistance.
2. *<0,05 - certainty of the results comparing the value of the parameters of the 3rd month to the original value , calculated according to the criterium of Wilkocson.
3.d-certainty of differences of parameters dynamics between the selected groups of patients for the 3rd month, evaluated according to the criterium of χ2.

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

It's also worth mentioning, that increasing tissue sensitivity to insulin under the effect of L-arginine is also noted in other researches. Thus, P. Lucotti et al. [20], in randomized blind study, with the participation of 64 patients with CVD without diabetes after aortic shunting with taking of L-arginine orally in the dose of 6,4 gr. per day during 3 months, found out that EDV (d<0,01) increased, insulin resistance lowered (d<0,05) and the level of Adiponectin increased (d<0,01). In a research held by Piatti P.M. et al., peroral intake of L-arginine 9gr. per day during 1 month by the patients with diabetes of 2nd type led to significant increase of blood flow in forearm (to 36%), normalization of initially reduced level of cyclic GMP, lowering of systolic BP by 14% and improvement of sensibility to insulin [21].

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

Conclusions

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

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

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

Verweise / References

Chapter 1.

1. Smal, V., Kokot, V. (2017). Shcho slid znaty pro sotsialne pidpryiemnnytstvo [What you should know about social entrepreneurship]. Kyiv: Federation of Canadian Municipalities. International technical assistance project "Partnership for the Development of Cities". 53 p. [in Ukrainian].
2. Dyvnych, H. (2022). Regulations on social entrepreneurship: European experience. *Baltic Journal of Legal and Social Sciences*, (2), 47-52. DOI: https://doi.org/10.30525/2592-8813-2022-2-8.
3. Nahorna, N. (2023). Osoblyvosti rozvytku sotsialnoho pidpryiemnytstva v umovakh voiennoho stanu [Peculiarities of the development of social entrepreneurship under martial law]. *Psychological studies*, (2), 146–154. DOI: https://doi.org/10.32782/psych.studies/2023.2.19 [in Ukrainian].
4. Dyvnych H., Verbytska A. (2023). University strategy on social entrepreneurship development: the potential for veterans` reintegration. *Knowledge, Education, Law, Management*, (56), 208-213. DOI: https://kelmczasopisma.com/en/viewpdf/10776.
5. Kolenichenko, T. I. (2022). Instytutsiini subiekty sotsialnoi reintehratsii veteraniv v umovach viiny: steikholderskyi pidkhid [Subjects of Social Reintegration of Veterans in the Conditions of War: a Stakeholder Approach]. Publications of the research and educational innovation center for social transformations. Pp. 269–282. DOI: https://doi.org/10.54929/ monograph-12-2022-06-03 [in Ukrainian].

Chapter 2.

1. Munive, J. & Stepputat, F. Rethinking Disarmament, Demobilization and Reintegration Programs. *Stability: International Journal of Security and*

Development. 2015. Vol. 4 (1), part 48. DOI: http://doi.org/10.5334/sta.go.

2. International Labour Organization. Socio-Economic Reintegration of Ex-Combatants. Guidelines. Geneva, 2010. 172 p.
3. Verbytska, A. (2021). Socio-economic mechanism of reintegration of ATO / OOS veterans in the sphere of social protection. *Problems and perspectives of economics and management*, no 2 (26), pp. 48-57. https://doi.org/10.25140/2411-5215-2021-2(26)-48-56.
4. Verbytska A., Dyvnych H., Petryk O. The potential of local business involvement as a determinant of social entrepreneurship development in the process of veterans' reintegration. Baltic Journal of Economic Studies. 2023. No 9(4). P. 58-64. DOI: https://doi.org/10.30525/2256-0742/2023-9-4-58-64.
5. Sobota J. Veteran-Owned Businesses and Their Owners. Data from the U.S. Census Bureau's Survey of Business Owners. 2017. URL: https://www.sba.gov/sites/default/files/advocacy/435-veteran-owned-businesses-report.pdf (Last accessed: 29.04.2020).
6. U.S. Department of Veterans Affairs. Official web-site. URL: https://www.va.gov/ (Last accessed: 29.04.2020).
7. Small Business Administration. Official web-site. URL: https://www.sba.gov/ (Last accessed: 29.04.2020).
8. Powering opportunities. Experian Annual Report .2019. URL: www.experianplc.com/annualreport (Last accessed: 29.04.2020).
9. The Entrepreneurial Ecosystem Building Playbook 2.0: Why Do Entrepreneurs Matter. Ewing Marion Kauffman Foundation. 2018. URL: https://www.kauffman.org/entrepreneurial-ecosystem-building-playbook-draft-2/i-why-do-entrepreneurs-matter#discrepancies (Last accessed: 29.04.2020).
10. Hire Heroes USA. Official web-site. URL: https://www.hireheroesusa.org/ (Last accessed: 29.04.2020).
11. Boots to Business. Official web-site. URL: https://sbavets.force.com/s/ (Last accessed: 29.04.2020).
12. Reboot Recovery. Official web-site. URL: https://rebootrecovery.com/military

(Last accessed: 29.04.2020).

13. VETRN Programme. Official web-site. URL: https://vetrn.org/program/ (Last accessed: 29.04.2020).
14. Vetrfan Programme. Official web-site. URL: https://www.vetfran.org/ (Last accessed: 29.04.2020).
15. Veteran Institute for Procurement. Official web-site. URL: https://www.veteransbusinessservices.us/blog/portfolio-item/veteran-institute-for-procurement/ (Last accessed: 29.04.2020).
16. The Entrepreneurship Bootcamp for Veterans Official web-site. URL: https://ebv.business.uconn.edu/ (Last accessed: 29.04.2020).
17. Bunker Labs. Official web-site. URL: https://bunkerlabs.org/ (Last accessed: 29.04.2020).
18. Patriot Boot Camp. Official web-site. URL: https://patriotbootcamp.org/programs (Last accessed: 29.04.2020).
19. Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).
20. Canadian Veterans Vocational Rehabilitation Services .Official web-site. URL: http://www.cvvrs.com/ (Last accessed: 29.04.2020).
21. Career Transition Services. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng/education-and-jobs/finding-a-job/career-transition-services (Last accessed: 29.04.2020).
22. Coding for Veterans. Official web-site. URL: https://codingforveterans.com/ (Last accessed: 29.04.2020).
23. Helmets to Hardhats Canada. Official web-site. URL: http://www.helmetstohardhats.ca/en/about.htm (Last accessed: 29.04.2020).
24. Helping Entrepreneurs Reach Complete Success. Official web-site. URL: https://www.cafconnection.ca/National/Programs-Services/Employment/Entrepreneurs/Training-Programs/Helping-Entrepreneurs-Reach-Complete-Success-(HERC.aspx (Last accessed: 29.04.2020).
25. Legion Military Skills Conversion Program. Official web-site. URL:

https://www.bcit.ca/legion/ (Last accessed: Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).

26. Military Family Resource Centre. Official web-site. URL: https://www.cafconnection.ca/National/Local-Sites/Connect-to-Your-Local-CAF-Community.aspx (Last accessed: Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).
27. Military Veterans Program. Official web-site. URL: https://www.cfa.ca/lookforafranchise/cfa-military-veterans-program/ (Last accessed: Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).
28. Prince's Trust Canada. Official web-site. URL: https://www.princestrust.ca/about-us/ (Last accessed: Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).
29. Veteran Business Boot Camp. Official web-site. URL: https://www.mtroyal.ca/ProgramsCourses/ContinuingEducation/businesstraining/veteran-business-boot-camp/index.htm (Last accessed: Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).
30. Veterans Transition to Education. Official web-site. URL: https://continuing.ryerson.ca/contentManagement.do?method=load&code=CM000080 (Last accessed: Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).
31. Deloitte. Official web-site. URL: https://www2.deloitte.com (Last accessed: Veterans Affairs Canada. Official web-site. URL: https://www.veterans.gc.ca/eng (Last accessed: 29.04.2020).
32. Veterans' Gateway. Official web-site. URL: https://www.veteransgateway.org.uk/ (Last accessed: 29.04.2020).
33. The Royal British Legion Official web-site. URL: https://www.britishlegion.org.uk/ (Last accessed: 29.04.2020).
34. RFEA. Official web-site.URL: https://www.rfea.org.uk/ (Last accessed:

29.04.2020).

35. The veteran policy of Denmark. The Danish Ministry of Defence. 2010. URL: fmn.dk (Last accessed: 29.04.2020).
36. In Service for Norway. Action plan. The Norwegian Ministry of Defence. URL: https://www.regjeringen.no/en/dep/fd/id380/ (Last accessed: 29.04.2020).

Chapter 3.

1. Brash, Bärbel & Pfeil, Andrea. (2017). DLL 09: Unterrichten mit digitalen Medien. Stuttgart : Ernst Klett Sprachen.
2. Breiner, Tobias C. & Kolibius, Luca D. 1. Aufl. (2019). Computerspiele im Diskurs: Aggression, Amokläufe uns Sucht. Berlin : Springer.
3. Hattie, John & Yates, Gregory C. R. (2015). Überarb. dt. spr. Ausg. von "Visible Learning and the Science of How We Learn" / besorgt von Beywl, Wolfgang und Zierer, Klaus. 1. Aufl. 2015. Lernen sichtbar machen aus psychologischer Perspektive. Baltmannsweiler : Schneider Hohengehren.
4. Iberer, Ulrich & Wippermann, Sven. (2013). Handbuch Hybrides Sprachlernen. München : Goethe-Institut.

Chapter 4.

1. Конституція України : Закон України від 28.06.1996 № 254к/96-ВР. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254к/96-вр (дата звернення: 20.04.2019).
2. Про забезпечення рівних прав та можливостей жінок і чоловіків: Закон України від 08.09.2005 № 2866-IV. URL: https://zakon.rada. gov.ua/ laws/show/2866-15 (дата звернення: 20.04.2019).
3. Дутчак О. Ґендерна нерівність та режим жорсткої економії в Україні посткризового періоду. URL: https://commons.com.ua/uk/genderna-nerivnist-ta-rezhim-zhorstkoyi-ekonomiyi/ (дата звернення: 20.04.2019).

4. Кодекс законів про працю України: Закон України від 10.12.1971 № 322-VIII. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/322-08 (дата звернення: 20.04.2019).
5. Leyden W. Von. Aristotle on Equality: His Political Argument. London, 1956. Vol. 56. 298 s.
6. Саєнко О.С. Конституційно-правове забезпечення реалізації принципу ґендерної рівності в Україні у світлі зарубіжного досвіду : дис. … канд. юрид. наук : 12.00.02. Київ : НАУ, 2020. 251 с.
7. Витрук Н. В. Правовой статус личности в СССР. Москва : Юрид. лит., 1985. 176 с.
8. Бачинін В.А., Журавський В.С., Панов М.І. Філософія права : словник. Київ : Ін Юре, 2003. 408 с.
9. Луцький Р. Розвиток принципу рівності в сучасному позитивному праві . Принцип рівності у праві : теорія і практика : монографія. Київ. : Юрид. думка, 2014. С. 94–115.
10. Оніщенко Н.М., Пархоменко Н.М. Правові засади формування та розвитку ґендерного середовища в Україні : монографія. Київ : Юридична думка, 2010. 352 с.
11. Васильченко О.П. Ґендерна рівність в Україні. *Вісник Академії митної служби України. Серія : Право.* 2014. № 2. С. 46–53.
12. Кіммел Майкл С. Ґендероване суспільство : пер. з англ. Майкл С. Кіммел. Київ : Сфера, 2003. 490 с.
13. Мельник Т. М., Кобелянська Л С. 50/50 : Сучасне ґендерне мислення : словник. Київ : К.І.С., 2005. 280 с.
14. Герасименко Т. В. Ґендерні аспекти соціальної політики в Україні. Умань : СПД Сочинський, 2008. 252 с.
15. Ґендерні студії: освітні перспективи : навч. метод. матеріали. Київ : ПЦ «Фоліант», 2003. 80 с.
16. Аніщук Н. В. Основи ґендерного права України. Одеса : Фенікс, 2013. 208 с.
17. Янковець І. В. Дискримінація та інституційний механізм її подолання в

Україні : дис. … д-ра філос. «081» – Право / Нац. ун-т «Одеська юридична академія». Одеса, 2020. 300 с.

18. Очкур В. В. Ґендерна стратегія виховання та ґендерний підхід у розвитку дітей дошкільного вік. *Дошкільний навчальний заклад. Сучасний погляд.* 2012. № 4 (64). С. 3–9.
19. Кравець В. П. Тендерна педагогіка : навч. посіб. Тернопіль : Джура, 2003. 416 с.
20. Кулачек О. І. Ґендерна паритетність у державному управлінні становлення та тенденції розвитку в Україні : автореф. дис. … канд. наук з держ. управ. : 25.00.01. Київ : Вид-во УАДУ, 2003. 20 с.
21. Кругова С.С. Правова природа конституційно-правових засад забезпечення рівності прав і свобод жінок та чоловіків в Україні. *Соціальне право.* 2020. № 4. С. 70–78.
22. Скалько І. Р. Гендерна рівність, як основа демократичного суспільства. *Актуальні проблеми природничих та гуманітарних наук у дослідженнях молодих учених «Родзинка – 2016»* : зб. матеріалів XVIII Всеукр. наук. конф. молодих учених (м. Черкаси, 21–22 квітня 2016 р.). *Серія : Психолого-педагогічні науки* Ч. 1. Черкаси : Вид-во ЧНУ ім. Б. Хмельницького, 2016. С. 218–220.
23. Левченко К.Б. Ґендерна політика в Україні : визначення, формування, управління : монографія. Харків : Вид-во Нац. ун-ту внутр. справ, 2003. 344 с.
24. Барко В. І. Теоретичні засади визначення поняття ґендерної рівності в діяльності органів внутрішніх справ України на сучасному етапі розвитку суспільства. *Вісник Національного університету оборони України.* 2014. Вип. 4. С. 152–155.
25. Кириченко В.В. Адміністративно-правове забезпечення ґендерної рівності в організації діяльності персоналу ОВС : дис. … канд. юрид. наук : 12.00.07 / Харків. нац. ун-т внутр. справ. Харків, 2011. 215 с.
26. Руднєва О.М. Ґендерна рівність у праві України: автореф. дис. канд. юрид.

наук: 12.00.01 / Нац. юрид. акад. України ім. Ярослава Харків, 2002. 18 с.

27. Кругова С.С. Ретроспектива становлення рівності прав і свобод жінок та чоловіків у світі та на території України. *Науковий вісник публічного та приватного права.* 2019. Вип. 6. С. 3–11.
28. Грицяк Н. Формування ґендерної політики в Україні : проблеми теорії, методології, практики : монографія. Київ : Вид-во НАДУ, 2004. 384 с
29. Крочук М.І. Ґендерна рівність як складова загального принципу рівності. *Науковий вісник Львівського державного університету внутрішніх справ. Серія юридична.* 2011. № 4. С. 464–471.
30. Про Рекомендації парламентських слухань «Становище жінок в Україні : реалії та перспективи» : Постанова Верховної Ради України від 29 червня 2004 р. № 1904-IV. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1241-16 (дата звернення: 20.04.2019).
31. Гонюкова Л. В. Сучасний механізм упровадження ґендерної політики в Україні. *Вісник Національної академії державного управління при Президентові України. Серія : Державне управління.* 2016. № 2. С. 114–120.
32. Ґендерна експертиза українського законодавства (концептуальні засади) / відп. ред. Т.М. Мельник. Київ : Логос, 2001. 120 с.
33. Великий тлумачний словник сучасної української мови / [гол. ред. В.Т. Бусел, редактори-лексикографи : В.Т. Бусел, М.Д. Василега-Дерибас, О.В. Дмитрієв, Г.В. Латник, Г.В. Степенко]. Київ : Ірпінь : Перун, 2005. 1728 с.
34. Конституційний принцип рівності прав жінки і чоловіка: поняття, зміст, механізм його реалізації та захисту : автореф. дис. .. канд. юрид. наук :

12.00.02 / Держ. ВНЗ «Ужгород. нац. ун.т». Ужгород, 2015. 15 с.

35. Наливайко О.І. Правовий захист людини як предмет дослідження загальної теорії права. Держава і право : зб. наук. праць. *Юридичні і політичні науки.* Вип. 12. Київ : Інститут держави і права ім. В.М. Корецького НАН України, 2001. С. 18–24.
36. Загальна теорія держави і права : підручник / М. В. Цвік та ін.; за ред. М. В. Цвіка, О. В. Петришина. Харків : Право, 2009. 584 с.

37. Збирак Т.В. Адміністративно-правове забезпечення права на свободу слова в Україні та досвід Європейського Союзу : автореф. дис. канд. юрид. наук: 12.00.07 / Державний науково-дослідний інститут МВС України. Київ, 2014. 21 с.
38. Дорофеєва В. І. Законодавче забезпечення рівних прав і можливостей для жінок і чоловіків в Україні. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія : Право. 2015. Вип. 35(2.1). С. 81–84.
39. Жалій Т.В. Юридичне закріплення принципу рівності прав чоловіків і жінок в національному законодавстві України: дис. … канд. юрид. наук : 12.00.11. Київ, 2017. 200 с.
40. Фрицький О. Ф. Конституційно-правові аспекти забезпечення ґендерної рівності в Україні. *Молодий вчений.* 2017. №5. С. 146–148.
41. Сімейний кодекс України: Закон України від 10.01.2002 № 2947-III. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14 (дата звернення: 20.04.2019).
42. Попіль В.І. Право на ґендерну рівність: стан та охорона в Україні. *Юрисдикційна форма захисту прав, свобод та інтересів* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Київ, 27 квіт. 2017 р.). Київ : Інтерсервіс, 2017. С. 28–33.
43. Про запобігання та протидію домашньому насильству: Закон України від 07.12.2017 № 2229-VIII. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2229-19 (дата звернення: 20.04.2019).
44. Запобігання домашньому насильству і торгівлі жінками : підручник з проведення тренінгу / підгот. Р. Безпальча та ін. ; Winrock International. Київ : [б. в.], 2001. 256 с
45. Про засади запобігання та протидії дискримінації в Україні: Закон України від 06.09.2012 № 5207-VI. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5207-17 (дата звернення: 20.04.2019).
46. Конвенція Організації Об'єднаних Націй про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок : Міжнародний документ від 18.12.1979. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_207 (дата звернення: 20.04.2019).

47. Никифоренко В.Г. Ґендерна рівність в Україні : проблеми та шляхи удосконалення. Вісник соціально-економічних досліджень. 2014. Вип. 2 (53). С. 218–225.
48. Дріжчана С. В. Дотримання принципу ґендерної рівності при реалізації громадянами права на працю. *Університетські наукові записки*. 2008. № 3. С. 195–200.
49. Трегубова Я. Ґендерна нерівність: п'ять порушень прав жінок в Україні. URL: https://www.radiosvoboda.org/a/29085513.html (дата звернення: 20.04.2019).
50. Деметрадзе Т. Р. Конституційний принцип рівності прав жінки і чоловіка: поняття, зміст, механізм його реалізації та захисту : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.02 / Держ. ВНЗ «Ужгород. нац. ун-т». Ужгород, 2015. 204 с.
51. Болотіна Н. Б. Соціальне законодавство України. Ґендерна експертиза. Київ : Логос, 2001. 82 с.
52. Ромовська З. В. Сімейне законодавство. Ґендерна експертиза. Київ : Логос, 2001. 40 с.
53. Кругова С.С. Методологічні основи доктринальних досліджень конституційно-правових засад забезпечення рівності прав і свобод жінок та чоловіків в Україні. *KELM.* (Республіка Польща). 2021. № 5. P. 68–75.
54. Кругова С.С. Конституційні гарантії забезпечення рівності прав і свобод жінок та чоловіків. Соціальне право. 2019. № 2. С. 102–108.
55. Стрельник О.О. Ґендерна нерівність та соціальний статус жінки в сучасному українському суспільстві : автореф. дис. … канд. соціол. Наук : 22.00.01 / Харк. нац. ун-т ім. В.Н. Каразіна. Харків, 2003. 20 с.
56. Оніщенко Н. М., Матвієнко О. В., Береза С. В., Томашевська М. О. Європейський правовий вимір ґендерно чутливої політики. Київ : Юрид. думка, 2005. 144 с.
57. Аніщук Н. В. Ґендерне насильство у правовому житті України. Одеса : Юрид. література, 2007. 232 с.
58. Гришак С. М. Підготовка майбутніх спеціалістів соціальної сфери до реалізації ідеї ґендерної рівності в професійної діяльності : автореф. дис...

канд. пед. наук: 13.00.05 / Луган. нац. пед. ун-т ім. Тараса Шевченка. Луганськ, 2007. 20 с.

59. Приходькіна Н. О. Педагогічні умови реалізації ґендерного підходу у фаховій підготовці студентів гуманітарних спеціальностей : автореф. дис... канд. пед. наук: 13.00.04 / Держ. вищий навч. заклад «Університет менеджменту освіти». Київ, 2008. 20 с.
60. Дашковська О. Р. Правове становище жінки в аспекті ґендерної рівності : загальнотеоретичний аналіз: автореф дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.01. Харків, 2008. 20 с. Дашковська О.Р. Правове становище жінки в аспекті ґендерної рівності: загальнотеоретичний аналіз : автореф. дис. ... д-ра юрид. наук: 12.00.01/ Нац. юрид. акад. України ім. Ярослава Мудрого. Харків, 2008. 35 с.
61. Івченко Ю.В. Філософсько-правовий аналіз ґендерної політики: автореф. дис.... канд. юрид. наук : 12.00.12. Київ, 2009. 19 с.
62. Марценюк Т.О. Інституційні засади регулювання ґендерних відносин : дис. ...канд. соц. Наук : 22.00.03. Київ, 2009. 307 с.
63. Головко Т. М. Ґендерні аспекти покарання : автореф. дис. канд. юрид. наук : 12.00.08 / Ін-т держави і права ім. В. М. Корецького НАН України. Київ, 2010. 16 с.
64. Омельченко Т. В. Правове регулювання праці жінок в аспекті забезпечення ґендерної рівності: автореф. дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.05 / Східноукр. нац. ун-т ім. Володимира Даля. Луганськ, 2012. 19 с.
65. Гербут В.С. Право на сексуальну орієнтацію та ґендерну ідентичність: сутнісний зміст та гарантії захисту : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.02 / ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Ужгород, 2018. 268 с.
66. Краснопольська Т. М. Взаємодія інститутів держави та громадянського суспільства в реалізації ґендерної політики України : автореф. дис. канд.політ. наук : 23.00.02 / Нац. ун.-т «Одеська юридична академія». Одеса, 2013. 17 с.
67. Васильченко, О. І. Соціально-педагогічні умови формування ґендерної

культури студентів університету : автореф. дис. … канд. пед. наук : 13.00.05 / Нац. пед. ун-т ім. М. П. Драгоманова. Київ, 2015. 23 с.

68. Черняхівська В.В. Ґендерна політика в системі державного управління : Україна та Європейський досвід : дис. ... канд. наук з держ. упр. : 25.00.01 / Нац. акад. держ. упр. при Президентові України. Київ: [б. в.], 2017. 257 с.
69. Андрусяк І.П. Ідея ґендерної рівності в українській правовій думці другої половини XIX століття : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.01 / Нац. ун-т «Львівська політехніка». Львів, 2017. 233 с.
70. Даудова Г. В. Формування та реалізація державної ґендерної політики в Україні : автореф. дис... канд. наук з держ. упр.: 25.00.02 / Нац. акад. держ. управління при Президентові України. Харківський регіональний ін-т держ. управління. Харків, 2008. 20 с.
71. Кормич Л. І. Права жінок в Україні: правотворчість і правозастосування в історії і сучасності // Актуальні проблеми політики. Одеса: Юрид. література, 2000. Вип. 8. С. 23 – 27.
72. Кормич Л. І. Політика рівних прав – єдиний шлях до політичної стабільності // Актуальні проблеми політики. Одеса: Юрид. література, 2001. Вип. 10-11. С. 8 – 19.
73. Кормич Л. І. Юридична освіта як чинник формування ґендерного аспекта правосвідомості суспільства // Актуальні проблеми політики. Одеса: Юрид. література, 2003. Вип. 16. С. 31 – 41.
74. Аніщук Н. В. Правові засади ґендерної демократії в Україні // Актуальні проблеми політики. Одеса: Юрид. література, 2000. Вип. 9. С. 157–159.
75. Аніщук Н. В. Правове становище українських жінок в історичному минулому // Право України. 2002. № 3. С. 155–158.
76. Аніщук Н. В. Історичний розвиток виборчого права жінок в світі // Актуальні проблеми держави і права. Одеса: Юрид. література, 2003. Вип. 18. С. 181–186.
77. Аніщук Н. В. Правове становище жінок за давньоруським законодавством // Актуальні проблеми держави і права. Одеса: Юрид. література, 2003. Вип. 21.

С. 120–124.

78. Аніщук Н. В. Ґендерне насильство у правовому житті України. Одеса: Юрид. література, 2007. 232 с.
79. Аніщук Н. В. Жінки в адвокатурі: історія і сучасність. Одеса: Фенікс, 2015. 244 с.

Chapter 5.

1. Біофармація: підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець [та ін.]. – Харків: НФАУ: Золоті сторінки, 2010. – 238 с.
2. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288с.
3. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: учебник: в 2 т. / под ред.: И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Харьков: Изд-во НФАУ, 1999. – Т. 2. – 448 с.
4. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: у 2 ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко [та ін.]. – Вид. 2-ге, перероб. і доп. – Харків: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 640 с.
5. Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах. За ред.: Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, Г.М. Войтенко. – Київ: Освіта України, 2015. – 130 с.
6. Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств: учеб. для студентов фармацевт. факультетов под ред. В.В. Гладышева. – Днепропетровск: Экономика, 2014. – 375 с.
7. С.А. Гладышева Оптимизация исследований по выбору основы-носителя мягких фармакотерапевтических средств для профилактики алопеции. Запорож. мед. журнал. – 2008. – № 6. – С. 70–71.

8. В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. Технология лекарств промышленного производства: учеб. для студентов вузов: в 2 ч.– Винница: Нова кн., 2014. – Ч. 1. – 695 с.
9. В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. Технология лекарств промышленного производства: учеб. для студентов вузов: в 2 ч. – Винница: Нова кн., 2014. – Ч. 2. – 662 с.
10. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів. Р.С. Коритнюк, Г.В. Загорій, В.О. Тарасенко, Укадіке Чинамере. Фармацевт. журнал. – 2012. – № 3. – С. 38–42.
11. А.О. Дроздова, Ю.П. Поліщук, Л.Л. Давтян та ін. Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи препарату. Військ. медицина України. – 2012. – № 4. – С. 61–63.
12. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: у 2 ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Вид. 2-ге, переробл. і допов. – Харків. НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 693, [1] с.
13. В.А. Головкин, В.В. Головкин. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения. Запорожье, 2000. – 271 с.
14. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб. для студентів спец. “Фармація” денної та заоч. дистанц. форм навчання. Д.І. Дмитрівський, Л.І. Богуславська, Л.М. Хохлова та ін.. – 2-е вид., доопрац. і доп. – Вінниця : Нова книжка, 2008. – 277 с.
15. М.В. Гаврилин А.В. Подлужная Использование полиэтиленоксидов для создания мази нистатина. Хим.-фармацевт. журнал. – 2002. – № 3. – С. 51–53.
16. М.В. Гаврилин Применение полимеров и сополимеров производных акриловой кислоты и этиленоксида в фармации (обзор). Хим.-фармацевт. журнал. – 2001. – № 1. – С. 33–37.
17. А.О. Дроздова, Л.Л. Давтян, С.В. Бірюкова та ін. Вивчення впливу технології виготовлення на антимікробну активність препарату. Проблеми військ. охорони здоров’я: збірник. наук. пр. Української військово.-медичної

академії. – Київ, 2014. – вип. 42, т. 1. – С. 376–380.

18. Л.Л. Давтян, Ю.П. Полищук, А.А. Дроздова и др. Реологические исследования как оптимизация разработки мягкой лекарственной формы. Рецепт. 2013. – № 4. – С. 118–127.
19. С.Я. Инагамов Исследование реологических свойств поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевино-формальдегидными олигомерами как основ для лекарственных препаратов. Фармацевт. вестник Узбекистана. – 2006. – № 1. – С. 30–33.
20. В.В. Головкін, В.О. Борищук, Т.А. Кот Вагінальні лікарські форми. Повідомлення ІІІ. Розробка вагінального гелю з куріозином. Фармацевт. журнал. – 2000. – № 5. – С. 51–54.
21. Adsorption behavior and dilational rheology of the cationic alkyl trimethylammonium bromides at the water/air interface / C. Stubenrauch, V.B. Fainerman, E.V. Aksenenko, R. Miller // J. Phys. Chem. B. – 2005. – Vol. 109, N 4. – P. 1505–1509.
22. Encyclopedia of pharmaceutical technology [Electronic resource] ed. by J. Swarbrick. – 3rd ed. – New York; London: Informal healthcare, 2007. – Vol. 1. – Way of access: URL: https://ru.scribd.com/document/250553175/4-Encyclopedia-of-Pharmaceutical-Technology-Third-Edition-pdf . – Title from the screen.
23. В.В Гладышев., Л.Л. Давтян, А.Л. Дроздов, И.А Бирюк, И.Л. Кечин Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днипро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
24. О.О. Салій Розробка складу, технології та дослідження супозиторіїв і гелю метронідазолу у поєднанні з мебетизолом для комплексної терапії вагінальних інфекцій : автореф. дис. канд. фарм. наук : 15.00.01 Салій Олена Олександрівна; Запоріз. держ. мед. університет. – Запоріжжя, 1999. – 15 с.
25. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк Вивчення технологічних і фізико-хімічних властивостей стоматологічного геля. Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2004. – вип. 13, кн. 1. – С. 659–665.
26. Л.Л. Давтян, А.А. Дроздова, С.В. Бирюкова. Изучение эмульгирующих

свойств некоторых поверхностно активных веществ [Электронный ресурс] – Режим доступа : URL: http://edu-science.ru/ wp-content/uploads/2016/03/edu_3_p5_6-167.pdf. – Название с экрана.

27. А.О. Дроздова, Л.Л. Давтян, Р.Л. Притула, В.В. Страшний Дослідження реологічних властивостей основ для виготовлення крему антимікробної дії. Військова медицина України. – 2014. – № 2/3. – С. 104–112.
28. Пат. 49336 Україна, МПК[6] А 61 К 8/00. Гелева основа для лікарських та косметичних засобів / О.Г. Башура (UA), Н.П. Половко (UA), А.А. Ярємчук (BY). – № u200911528; заявл. 12.11.2009; опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8.
29. Д.С. Пуляєв, І.В. Ковалевська, В.І. Чуєшов Обгрунтування концентрації карбомера у складі гелю "Альгозан". Вісн. фармації. – 2010. – № 2. – С. 22–25.
30. И.И. Баранова, С.Н. Запорожская Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения. Запорож. мед. журнал. – 2008. – № 4. – С. 81–84.
31. И.М. Перцев, Н.Н. Беркало, С.А. Гуторов, В.В. Постольник Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике Вісник фармації. – 2002. – № 2. – С. 7–10.
32. Г.Р. Козир, О.І. Тихонов, Н.В. Живота Вивчення осмотичних властивостей гелів на основі карбополу Фармація XXI століття: тези доп. Всеукр. наук. - практ. конф., 23-24 жовт. 2002 р. – Харків: Вид-во НФаУ "Золоті сторінки", 2002. – С. 46–47.
33. О.А. Єрещенко, Л.С. Стрельников, Г.І. Кабачний, Є.І. КомпанієцРозробка складу та технології пінного препарату бактеріофагу. Повідомлення 1. Вплив емульгаторів першого та другого роду і їх концентрацій на стабільність та специфічну активність емульсії олія/вода з гідрозолем бактеріофагу стафілококового. Запорож. мед. журнал. 2008. № 5. С. 116–120.
34. В.О. Тарасенко, Л.Л. Давтян Визначення фармакокінетичних параметрів гелю на основі цефтриаксону та німесуліду методом in vitro. Запорож. мед. журнал. 2008. № 5. С. 139–141.

35. И.М. Перцев, Н.Н. Беркало, С.А. Гуторов, В.В. Постольник Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике. Вісн. фармації. 2002. № 2. С. 7–10.
36. Державна фармакопея України. Укр. наук. фармакоп. центр якості лікар. засобів. 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1: введено в дію з 1 січня 2016р. наказом МОЗ України від 8 груд. 2015 р. №830. 1128 с.
37. A.O. Drozdova The study of the foaming ability of some surfactants. Вісн. фармації. 2015. № 2. С. 31–34.
38. USP-NF [Electronic resource]. – Way of access : URL : http://www.usp.org/ usp-nf . – Title from the screen.
39. Г.С Башура. Аэрозоли. Технология и стандартизация, лекарств под. ред.: В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. Харьков: РИРЕГ, 1996. С. 699–731.
40. Tamarkin D. Chapter 9. Foam: a unique delivery vehicle for topically applied formulations [Electronic resource] / D. Tamarkin. – Way of access : URL : http://www.foamix.co.il/uploads/File/Foam - A Unique Delivery Vehicle for Topicall-Applied Formulations.pdf . – Title from the screen.
41. Lahkar S. An overview on: pharmaceutical aerosols. S. Lahkar // Int. Res. J. Pharm. 2012. Vol. 3, N 9. P. 68–75.
42. Kircik L. H. Topical foam formulations [Electronic resource]. L. H. Kircik, J. Bikowski. Way of access: URL: http://bmctoday.net/vehiclesmatter/pdfs/ 0112.pdf. – Title from the screen.

Chapter 6.

[1] Zimmet P.Z., Magliano D.J., Herman W.H., Shaw J.E. Diabetes: a 21st century challenge//Lancet. Diabetes and Endocrinology. –2013, December. – P.5-13]
2. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections,2011 and 2030. Available from http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance

3. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts.// Diabetes Care. – 2003. – V.26. – P.61–69
4. 4 Основні причини високого рівня смертності в Україні, 2010; Диабет как независимый фактор риска преждевременной смерти, 2011; IDF Diabetes Atlas, sixth edition, 2013; Hansen L.J., Olivarius N de Fi, Siesma Velkert, 2009; Seshasai S.R.,Kaptoge S.R., Thompson A., 2011; Yang X., Co G.T. C., So W.Y., 2010
5. Alssema M., Vistisen D, Heymans M.W. et al DETECT-2 collaboration.The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance (DETECT-2) update of the Finnish diabetes risk score for prediction of incident type 2 diabetes.// Diabetologia. –2011 . –V.54. –№5. – P.1004-1012. doi: 10.1007/s00125-010-1990-7. Epub 2010 Dec 12.
6. Engelgau M.M, Colagiuri S, Ramachandran A. et al. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions.//Diabetes Technol Ther. – 2004. – V.6. –P. 874–882.
7. Penn L, White M, Oldroyd J. et al Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK.// BMC Public Health . –2009. –№9. –P.342.
8. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens E.J. et al Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study.//Diabet Med. – 2008. –V. 25. –P. 597–605.
9. Knowler W.C, Barrett-Connor E, Fowler S.E. et al Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.// N Engl J Med . – 2002. – V. 346. – P. 393–403.
10. Li G., Zhang P. Wang J. et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study.// Lancet Diabetes Endocrinol. – 2014 . –V.2. –№ 6. –P. 474-480. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
11. Gillies C.L, Abrams K.R, Lambert P.C et al.Pharmacological and lifestyle

interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis.//BMJ . –2007. –V.334. –P.299–308.

12. Dunbar J.A., Hernan A.L.,, Janus E.D. et al.Challenges of diabetes prevention in the real world: lesults and lessons from the Melbourne Diabetes Prevention Study.// BMJ Open Diabetes Res Care. – 2015 . –V. 3. – №1:e000131. doi: 10.1136/bmjdrc-2015-000131. eCollection 2015.
13. Simmons R.K, van den Donk M,Wareham N/J, Lauritzen T. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial.//Lancet. – 2011. –V.378. –P.156–167.
14. Christensen D.L, Witte D.R, Kaduka L. et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups.// Diabetes Care. – 2010. –V. 33. –P. 580–582.
15. Pani L.N, Korenda L, Meigs J.B. et al Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes:evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004.// Diabetes Care. – 2008. – V. 31. –P. 1991–1996
16. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1: S64-71.
17. Gillies C., Abrams K., Lambert P., 2007; Jeon C.V., Lokken R.P., Hu F.F., van Dam R.M., 2007
18. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts// Diabetes Care. – 2003.V – 26. – P.61–69
19. Pani L.N., Korenda L., Meigs J.B. et al. Effect of aging on A1Cl levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 – 2004

// Diabetes Care. – 2008. –V .31. – P.1991–1996

20. Iryna Vlasenko, Lena Davtian Study of the influence of armed conflict on the reimbursement of oral glucose lowering drugs in Ukraine // Pharmacia, 70(2): 275–281 DOI 10.3897/pharmacia.70.e99657
21. Study of pharmaceutical provision of type 2 diabetes therapy in Ukraine.IO Vlasenko, LL Davtian, OM Zaliska - Pharmaceutical Review/Farmacevtičnij časopis, 2022 (2). – 12 - 20 (https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.2.13332)
22. Сучасні аспекти лікування ранового процесу із застосуванням покриттів (пов'язок) ОП Шматенко, ЛЛ Давтян, ТВ Приходько /Запорізький медичний журнал, 2022. - Vol. 24 No. 5 . – 599-606
23. Коритнюк РС, Загорій ГВ, Тарасенко ВО, Укадіке Ч. Технологія та фізикохімічна характеричтика гелів. Фармацевтичний журнал. 2012;3:38-42.
24. Орищенко, А. Ю. Гелі, як м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування / А. Ю. Орищенко,Т. Г. Ярних, С. В. Олійник // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. - Харків : Вид-во НФаУ, 2021. - С. 408-410.
25. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днипро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с
26. Декаметоксин і хлоргексидин на вітчизняному фармацевтичному ринку / Л. Л. Давтян, В. П. Попович, З. В. Малецька, Д. В. Рева // Фармацевтичний журнал. - 2014. - № 1. - С. 28-33. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2014_1_4

Chapter 7.

1. Vasudevan D.M., Sreekumari S/. Textbook of biochemistry (for medical students).-. 4th Edition/-JaypeeBrothers Medical Publishers (P) Ltd. New Delhi,

2005-531p.

2. Meisenberg G.,Simmons W.H.. Principles of Medical Biochemistry. 2nd Edition.-Mosby Inc.-Elsevier.-Philadelphia, 2006.-678 p.
3. Bhagavan N.V.,Chang -Eun Ha. Essentials of Medical Biochemistry with clinical cases. 1st edition.-Elsevier Inc., 2011-581 p.
4. Столяр О.Б. Біологічна хімія.- Київ,2016.-370 с.
5. Саян Г. Аналіз захворювань аорти за останні 55 років (1961-2015 р.р.) на базі Львівського обласного патолого-анатомічного бюро// Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини.-Збір. Тез доповідей V Міжнар. Наук.-прак. Конф.студентів та молод.вчених.-Суми, 2017.-С.203-204.
6. Вайда В.В. Хірургічне лцкування патології висхідної аорти з використанням мінімально інвазивного доступу.- Автореф.дис….. доктор філософії, Київ, 2021.-46 с.
7. Тишко Л.О., Кузик Ю.І. Хронічна розшаровуюча аневризма аорти як наслідок медіанекрозу// Практична ангіологія.-2012, №3-4 (52-53).
8. Кавацюк О.О., Осовська Н.Ю. Аневризма висхідного відділу аорти: вікові особливості, критерії прогресування та стратефікація факторів ризику ускладнень // Health-ua.com. Спеціалізований медичний пртал. Тематичний номер- Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія,№5 (42), листопад 2015.
9. Сергєєв О.О., Кутовий О.Б.,Люлько І.В.,Спиридонов О.В., Петров В.В., Машин О.М., Соколов О.В. Досвід хірургічного лікування хворих з розривом аневризм черевного відділу аорти // Науковий Вісник Ужгородського університету. Серія- Медицина.-Вип.2 (44).-2012.-С.122-125.
10. Ліксунова О.В. Вдосконалення методів хірургічного лікування хворих з інфраренальною аневризмою черевної частини аорти.- Дис…. к.м.н., Київ.-2018.-148с.
11. Власенко О.А. Ендопротезування аневризми інтраренального відділу аорти: критерії відбору пацієнтів, оцінка результатів.- Автореф. … к.м.н.,Київ, 2019.-26с.
12. Іваннікова С.В., Князєва М.В., Леонтьєва Ф.С. Біохімічна характеристика

сполучної тканини аорти у хворих з аневризмою аорти // Буковинський медичний вісник – Чернівці.– 2005, №2.-С.105-106.

13. Іваннікова С.В., Князєва М.В. Перекисне окиснення ліпідів у хворих на гострий інфаркт міокарда і з аневризмою аорти // Медицина сьогодні і завтра. ХДМУ.-2005, №3.-С.48-50.
14. Князєва М.В., Бабаєва О.І., Гончарова Л.С., Іваннікова С.В. Значення показників сполучної тканини в біологічних рідинах у діагностиці розриву аневризми аорти// Клінічна фармація.- 2002.- Т.6.-№1.-С.23-27.
15. Knyazyeva M.V., Prokopyuk A.V., Babaeva O.I., Ivannikova S.V. Glycosaminoglycans as an instrument in work of molecular machine of connective tissue// The FEBS Journal, 2007.-Vienna, Austria .-V.274.- Supplement1.-P.213.
16. Князєва М.В., Володось Н.Л., Бабаєва О.І., Іваннікова С.В. Особливості обміну сполучної тканини при аневризмі аорти із загрозою розриву // Проблеми медичної науки та освіти.- 2002.-№3.-С.10-12.
17. Князева М.В., Бабаева О.І., Володось Н.Л., Гончарова Л.С. //Спосіб прогнозування розриву аневризми аорти // Деклараційний патент на винахід №52386 А. Заявка № 200 204 3258 від 19.04.2002. МПК. 7G01N33/48. Опубліковано 16.12.2002. Бюл.N12.
18. Князєва М.В., Іваннікова С.В., Бабаєва О.І., Лодяна І.М., Володось Н.Л. Спосіб діагностики можливості розриву аневризми аорти // Патент на корисну модель № 26987 від 10.10.2007.№ заявки u 2007 06634.- Бюл.№16.- 10.10.2007
19. Іваннікова С.В., Князєва М.В., Бабаєва О.І. До питання про використання показників перекисного окиснення ліпідів в діагностиці розриву аневризми аорти // Матеріали IX Українського біохімічного з'їзду, 2006-Т.2.-С. 60.
20. Theocharis A.D., Tsolakis J., Isegenidis T. et al. Human abdominal aortic aneurysm is closely associated with compositional and specific structural modifications at the glycosaminoglycan level // Atherosclerosis. – 1999. – Vol.145, N2. – P.359–368.
21. Бабаєва О.І., Князєва М.В. Характеристика системи фібринолізу і вміст фібронектину при аневризмі із погрозою розриву \\ Вісник проблем біології і

медицини.- 2002.- №4.- С.57-61

22. Князєва М.В., Бабаєва О.І. Біохімічна характеристика сполучної тканини при аневризмі аорти- чи можна передбачити її розрив?// Укр. біохім. журн.-2002.- Т.74.-№4а (додаток 1).-С.109.
23. Князєва М.В., Бабаєва О.І. Біохімічні дослідження сечі й крові в прогнозуванні розриву аневризми аорти // Матеріали науково-практ.конф.- 2003.- Дніпропетровськ.- Наука і освіта.-С.30-31.
24. Князєва М.В., Бабаєва О.І., Гулида Т.І., Іванова І.В. Нові аспекти дослідження біологічних рідин у діагностиці розриву аневризми аорти // Матеріали науково-практич. конф. Атеросклероз та атеротромбоз: патогенез, клініка, лікування, Харків, 2003 .-С.18.
25. Князєва М.В., Бабаєва О.І., Гончарова Л.С., Рябкова Л.П. До питання біохімічних критеріях діагностики аневризми аорти й механізму її розриву //Лабораторна діагностика, Київ.-2003, N2- С.19-24.
26. M.Knyazeva, O.Babaeva. Peculiarities of metabolism of qlycoconjuqates in diagnosing rupture of aortal aneurism. 29th FEBS Congress Matherials.-EJB.- 2004. -V. 271.-Supplement 1.-P.158.
27. Князєва М.В., Міхановський А.А, Прокопюк О.В. Результати біохімічних досліджень в вирішенні питання про неоад'ювантну хіміотерапію хворих на рак яєчників // Буковинський медичний вісник, Чернівці. – 2005, №2.-С.120-123.
28. Павлова Т.Д., Князєва М.В., Прокопюк О.В. Вплив неоад'ювантної хіміотерапії на характеристику екстрацеллюлярного матриксу у хворих на рак яєчників розповсюджених форм // Матеріали XI з'їзду онкологів України, Судак, АР Крим.-Київ, 2006.-С.192.
29. Прокопюк О.В., Князєва М.В., Павлова Т.Д. Перспективи застосування глікозаміногліканів сироватки крові у стратегії лікування хворих на рак яєчників III-IV стадій // Тези VII Міжнародної конференції молодих онкологів Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології, 2-3 лютого 2006 р.-С.69.

30. Спосіб прогнозування ефективності лікування раку яєчників / Міхановський О.А., Князєва М.В., Прокопюк О.В., Павлова Т.Д., Іванова І.В. // Заявка на винахід № а 200606810 від 19.06.2006.Патент на винахід № 78952, 25.04.2007.-Бюл. № 5.
31. Knyazyeva M., Prokopyuk A., Babaeva O. Peculiarities of metabolism of glycosaminoglycans in monitoring of ovarian cancer treatment // The FEBS Journal.-2006.,V.273.-S.1.- P.262.
32. Прокопюк О.В., Князєва М.В., Павлова Т.Д. Вплив кількості курсів неоад'ювантної поліхіміотерапії на фракційний склад глікозаміногліканів в сироватці крові у хворих на рак яєчників III-IV стадій // Матеріали конференції « Молекулярні основи і клінічні проблеми резистентності до лікарських засобів».-Київ.- Онкологія.- спец. Випуск, 2006.-С.47.
33. Knyazyeva M., Prokopyuk A., Fedec O., Pavlova T. Peculiarities of biochemical changes in blood serum and postoperative tissues in patients having ovarian cancer at III-IV stages // J. Annales UMCS, Pharmacia.-V.21.,N1.-2008.-61-70.
34. Knyazyeva M., Fedec O., Prokopyuk A., Pavlova T. Changes in some cytokines and glycosaminoglycan content in patients having ovarian cancer (in the course of treatment).- 33rd FEBS Congress // The FEBS Journal, 2008.- Athens Greece .- V.275.- Supplement1.-P.237.
35. Прокопюк О.В., Міхановський А.А., Павлова Т.Д., Князєва М.В., Казмірук О.В. Вплив кількості курсів неоад'ювантної поліхіміотерапії на УЗД-семіотичні характеристики раку яєчника III-IV ступеня // Матеріали конференції « Молекулярні основи і клінічні проблеми резистентності до лікарських засобів».-Київ.- Онкологія.- спец. Випуск, 2006.-С.48.
36. Прокопюк О.В., Сухіна О.М., Калмикова І.В., Павлова Т.Д. Ультразвукові особливості поширених форм раку яєчників у процесі неоад'ювантної поліхіміотерапії// Експерим. І клін. Медицина.-2008.-№2.-143-146.
37. Князева М.В., Прокопюк О.В., Павлова Т.Д. Взаємозв'язок вмісту СА-125, сумарних глікозаміногліканів та їх фракцій в сироватці крові хворих на РЯ в процесі лікування //Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної

біології: матеріали конф.30-31 жовтня2008.-Дніпропетровськ, 2008.-С.30.

38. Прокопюк О.В. Морфологічні зміни в тканинах пухлин хворих на рак яєчників III-IV стадій, залежно від кількості проведених курсів неоад'ювантної поліхемотерапії // Експерим. і клін. медицина.- 2009.-№1.-С.137-140.
39. Прокопюк О.В. Аналіз ефективності лікування хворих на рак яєчників III-IV стадій неоперабельних на першому етапі лікування// Медицина сьогодні і завтра.-2009.-№1.-С.141-143.
40. Прокопюк О.В., Князева М.В., Павлова Т.Д. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на рак яєчників: Заявка u 2011 10736 від 06.09.2011. // Патент на корисну модель UA № 72412 від 28.08.2012.- Бюл.№16.-28.08.2012

Chapter 8.

1. Ott C, Schmieder RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. Kidney Int. 2022 Jan;101(1):36-46. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.026. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34757122.
2. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, Parati G, Rossignol P, Schlaich MP, Teo KK, Townsend RR, Tsioufis C, Weber MA, Weber T, Böhm M. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. Eur Heart J. 2023 Jun 20;44(23):2066-2077. doi: 10.1093/eurheartj/ehac395. PMID: 36342266.
3. Fix GM, Cohn ES, Solomon JL, Cortés DE, Mueller N, Kressin NR, Borzecki A, Katz LA, Bokhour BG. The role of comorbidities in patients' hypertension self-management. Chronic Illn. 2014 Jun;10(2):81-92. doi: 10.1177/1742395313496591. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23892774; PMCID: PMC8887829.
4. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2018 Aug 20;115(33-34):557-568. doi: 10.3238/arztebl.2018.0557. PMID: 30189978;

PMCID: PMC6156553.

5. Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. Rev Endocr Metab Disord. 2016 Mar;17(1):19-28. doi: 10.1007/s11154-016-9348-1. PMID: 26961160.
6. Moon MK, Noh J, Rhee EJ, Park SH, Kim HC, Kim BJ, Kim HJ, Choi S, Na JO, Hyun YY, Kim BJ, Han KD, Jeong IK. Cardiovascular Outcomes according to Comorbidities and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Korean People with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2023 Jan;47(1):45-58. doi: 10.4093/dmj.2021.0344. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36727163; PMCID: PMC9925148.
7. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. Prim Care. 2022 Jun;49(2):275-286. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.004. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35595482.
8. Halasz G, Parati G, Piepoli MF. Editorial comments: focus on arterial hypertension and co-morbidities. Eur J Prev Cardiol. 2023 Jan 11;30(1):1-3. doi: 10.1093/eurjpc/zwac301. PMID: 36583952.
9. Zhang C, Li Z, Liu L, Pu Y, Zou X, Yan H, Pan Y, Zhao X, Wang Y, Wang Y. The role of hypertension and diabetes mellitus on the etiology of middle cerebral artery disease. Brain Behav. 2022 Apr;12(4):e2521. doi: 10.1002/brb3.2521. Epub 2022 Mar 20. PMID: 35307987; PMCID: PMC9014985.
10. Mancia G, Hall JE. Introduction to a Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):967-968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314953. PMID: 30920925.
11. Mannemuddhu SS, Ojeda JC, Yadav A. Renovascular Hypertension. Prim Care. 2020 Dec;47(4):631-644. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.009. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33121633.
12. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. Hypertension. 2021 Nov;78(5):1197-1205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34601960; PMCID: PMC8516748.
13. Pavlou DI, Paschou SA, Anagnostis P, Spartalis M, Spartalis E, Vryonidou A,

Tentolouris N, Siasos G. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. Maturitas. 2018 Jun;112:71-77. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.013. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29704920.

14. Kim HJ, Kim KI. Blood Pressure Target in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2022 Sep;46(5):667-674. doi: 10.4093/dmj.2022.0215. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36193727; PMCID: PMC9532171.
15. Reichert KP, Castro MFV, Assmann CE, Bottari NB, Miron VV, Cardoso A, Stefanello N, Morsch VMM, Schetinger MRC. Diabetes and hypertension: Pivotal involvement of purinergic signaling. Biomed Pharmacother. 2021 May;137:111273. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111273. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33524787; PMCID: PMC7846467.
16. Andersson C, Nayor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham Heart Study: JACC Focus Seminar, 1/8. J Am Coll Cardiol. 2021 Jun 1;77(21):2680-2692. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.059. PMID: 34045026.
17. Shalimova A, Fadieienko G, Kolesnikova O, Isayeva A, Zlatkina V, Nemtsova V, Prosolenko K, Psarova V, Kyrychenko N, Kochuieva M. The Role of Genetic Polymorphism in the Formation of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes and their Comorbidity. Curr Pharm Des. 2019;25(3):218-227. doi: 10.2174/1381612825666190314124049. PMID: 30868946.
18. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res. 2017 Aug;122:1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013. Epub 2017 May 19. PMID: 28532816.
19. Tousoulis D. Arterial hypertension: New concepts in diagnosis and treatment? Hellenic J Cardiol. 2020 May-Jun;61(3):145-147. doi: 10.1016/j.hjc.2020.08.003. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835808.
20. Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag [Arterial Hypertension]. Dtsch Med Wochenschr. 2022 Apr;147(7):414-428. German. doi: 10.1055/a-1577-8663. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35345049.
21. Silva BV, Sousa C, Caldeira D, Abreu A, Pinto FJ. Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. Clin Cardiol. 2022 Nov;45(11):1094-

1099. doi: 10.1002/clc.23938. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36423356; PMCID: PMC9707556.

22. Hebebrand J. Welcome to OBESITY FACTS, the official journal of the European Association for the Study of Obesity (EASO)! Obes Facts. 2008;1(1):4-5. doi: 10.1159/000116618. Epub 2008 Feb 25. PMID: 20054155; PMCID: PMC6444513.
23. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017 Jul;18(7):715-723. doi: 10.1111/obr.12551. Epub 2017 May 10. PMID: 28489290.
24. Rao G. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. Pediatrics. 2016 Aug;138(2):e20153616. doi: 10.1542/peds.2015-3616. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27405770.
25. Ruden, V.V.. (2023). The main causes of death among the population of Ukraine during 2005–2021. Ukraine. Nation's Health. 74-80. 10.32782/2077-6594/2023.1/12.
26. Lechner K, Schunkert H. Personalisierte Behandlungskonzepte bei arterieller Hypertonie [Personalized treatment concepts for arterial hypertension]. Herz. 2021 Feb;46(1):91-104. German. doi: 10.1007/s00059-020-05010-1. PMID: 33433651.
27. Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. American, European and international hypertension guidelines: Time to shake hands? Int J Cardiol Hypertens. 2020 Dec 17;8:100075. doi: 10.1016/j.ijchy.2020.100075. PMID: 33884368; PMCID: PMC7803036.
28. Böhm M, Pogue J, Kindermann I, Pöss J, Koon T, Yusuf S. Effect of comorbidities on outcomes and angiotensin converting enzyme inhibitor effects in patients with predominantly left ventricular dysfunction and heart failure. Eur J Heart Fail. 2014 Mar;16(3):325-33. DOI: 10.1002/ejhf.23.
29. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep

6;46(5):821-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.051.

30. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1845-1855. DOI: 10.1056/NEJMoa2104508. Erratum in: N Engl J Med. 2021 Dec 30;385(27):2592
31. Pertseva N. Dynamics of Endothelial Function Impairment in Patients with Initial Poor Compensation of Type 2 Diabetes Mellitus in Correction of Hypertension with Angiotensin II Receptor Antagonists during a year. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal [Internet]. 2022 Feb 18 [cited 2023 May 21];7(63):13-7. Available from: https://iej.zaslavsky.com.ua/index. php/journal/article/view/837.
32. Chmyr N. Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal [Internet]. 2022 Mar 27 [cited 2023 May 21];18(1):22-35. Available from: https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1142.
33. Rekovets OL, Sirenko YM, Torbas OO, Kushnir CM, Prymak GF. Vplyv blokatoriv retseptoriv anhiotenzynu II na zminy ofisnoho, tsentral′noho arterial′noho tysku ta tsyrkadnist′ arterial′noho tysku zalezhno vid rankovoho abo vechirn′oho pryyomu. UKZH [Internet]. 2019 Hrud 24 [cited 2023 Trav 21];26(5):23-2. Dostupno: https://ucardioj.com.ua/index. php/UJC/article/view/195.

Chapter 9.

1. Shkilnyak M. Modernization of the health care system at the level of providing primary medical care in Ukraine / Shkilnyak M., Derpak K., Derpak Yu. // XII International scientific and practical conference "Currentchallenges, thends and transformations" Boston, USA, December 13-16 2022 ISBN 978-8-88862-829-4, DOI 10.46299|ISG.2022.2.12 S. 204 – 2011.

2. The legatum prosperity index 2019. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.prosperity.com/rankings.
3. Шкільняк М. М. Теоретико-методологічні основи досліджень державної політики щодо модернізації системи надання первинної медичної допомоги / Шкільняк М. М., Дерпак К. Ю., Дерпак Ю. Ю.// «Сімейна медицина. Європейські практики». - № 2 (104). — 2023. С. 24 - 29.
4. GHS Index Map. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.ghsindex.org/#l-section--map.
5. Euro Health Consumer Index 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://healthpowerhouse.com/publications/.
6. Фалько Я. Медична допомога в країнах ЄС, США та в Україні / Я.Фалько // Голос України. – 2020. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.golos.com.ua/article/334485
7. Мартинов П. Австралійська медична модель: доступна, якісна та ефективна / Петро Мартинов // Ціна держави. – 2016. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://cost.ua/news/352-med-australia/
8. Das Wichtigste in Kürze Bundesamt für Gesundheit BAG. Krankenversicherung. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-das-wichtigstein-kuerze.html.
9. Rijksoverheid. Zorgverzekering. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/zorgverzekering.
10. Rijksoverheid. Hoe is de zorgverzekering in Nederland geregeld? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.rijksoverheid.nl/ onderwerpen/zorgverzekering/zorgverzekeringsstelsel-in-nederland.
11. Nederlandse Zorgautoriteit. Monitor Zorgverzekeringen 2019. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://puc.overheid.nl/nza/ doc/PUC_289640_22/1/.
12. Галина Муляр. Зарубіжний досвід функціонування системи охорони здоров’я в контексті забезпечення реалізації права на охорону здоров’я [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

https://www.socosvita.kiev.ua/sites/default/files/Visnyk_1-2_2020-43-52.pdf

13. Дерпак Ю. Нормативно-правове забезпечення модернізації системи охорони здоров`я на рівні надання первинної медичної допомоги в Україні / Дерпак Ю. // IV Internftionfl scientific and practical conference " Science, theory and practice" Tokyo, Japan, October 12-15, 2021. S. 211 – 218

Chapter 10.

1. Horbas' IM. The Control over arterial hypertension of the population: the state of the problem according to the data of epidemiolagic researches. Ukrainian Cardiologic Magazine. 2007;2:21–26.
2. Horbas' IM. Epidemiology of the main risk factors of cardio-vascular diseases. Arterial hypertension. 2008;2(2):12–18.
3. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2016;390:1345–422.
4. Polivoda SN. Endothelial dysfunction at hypertonic disease: pathophsiological formation mechanisms. Arterial Hypertension. 2009;5(7):29–34.
5. Orlova NN, Yevstratova IN, Vasilenchuk NN., Mhitaryan LS. The activity of free radical oxidative reactions and the condition of lipid metabolism at hypertonic disease. Ukr. Cardiol. Magazine. 2009;5:56–61.
6. Scaglione R, di Chiara T, Cariello T, Licata G. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? Intern. Emerg. Med. 2009;9:387–392.
7. Amosova YeN, Myasnikov GV, SIdorova LL. The carbohydrate and lipid meabolism condition of the patients with arterial hypertension with a preserved tissue sensitivity to insulin and the syndrome of insulin resistance. Ukrainian Therapeutical magazine. 2007;2:17–25.
8. Orynchak MA, Chovganiuk OS, Artemenko NR. Insulin resistance as a risk factor

for the development of cardio-vascular diseases of elderly people. Bukovinian medical herald. 2009;13(4):212–213.

9. Mustafa S, Sharma V, McNeill JN. Insulin resistance and endothelial dysfunction: Are epoxyeicosatrienoic acids the link? Br. Journ. Pharmacol. 2009;157(4):527–536.
10. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. Hypertension. 2009;54(6):1384–1392.
11. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: Prevalence, pathogenesis and management. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 200913. – P. 25;6–258.
12. Kompendium 2008 - Medications (2008) V.N. Kovalenko, A.P. Viktorov (editor.) MORION, Kyiv, p. 2270.
13. McAuley KA, Sheila M, Mann JI. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population Diabetes. Care. 2001;24:460–464.
14. Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension Journ. Hypertens. 2009;27(12):2310–2320.
15. De la Sierra A, Larrousse M. Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension. Journ. Hum. Hypertens. 2009;26:324–329.
16. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: Prevalence, pathogenesis and management. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009;13:256–258.
17. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. Hypertension. 2009;54(6):1384–1392.
18. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioan-nou TG. Oral L-arginine improves

endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int. J. Cardiol. 2002;86(2–3):317–323.

19. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. Am. J. Cardiol. 2004;93(7):933-935.
20. Lucotti P, Monti L, Setola E. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. Metabolism. 2009;58(9):1270-1276.
21. Piatti PM, Monti LD, Valsecchi G. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2001;24(5):875–880.

SCIENTIFIC EDITION

MONOGRAPH

WISSENSCHAFT UND BILDUNG ALS BASIS FÜR DIE MODERNISIERUNG DER WELTORDNUNG

BILDUNG, GESCHICHTE, CHEMIE UND PHARMAZIE, MEDIZIN

SCIENCE AND EDUCATION AS THE BASIS FOR THE MODERNIZATION OF THE WORLD ORDER

EDUCATION, HISTORY, CHEMISTRY AND PHARMACEUTICALS, MEDICINE

MONOGRAPHIC SERIES «EUROPEAN SCIENCE»

BOOK 25. PART 3

Authors:

Verbytska A.V. (1), Dyvnych H.A. (1), Verbytska A.V. (2),
Mishchenko A. (3), Chumak O.V. (4), Snizhynskyi S. (5), Prystupiuk L.O. (6),
Davtian L.L. (6), Knyazyeva M.V. (7), Dunaieva I.P. (8), Derpak Y.Y. (9),
Derpak K.Y. (9), Khrebtii H. (10)

The scientific achievements of the authors of the monograph were also reviewed and recommended for publication at the international scientific symposium
«Wissenschaft und Bildung als Basis für die Modernisierung der Weltordnung '2023 /
Science and education as the basis for the modernization of the world order '2023»
(December 30, 2023)

Monograph published in the author's edition

The monograph is included in
International scientometric databases

500 copies
December, 2023

Published:
ScientificWorld -NetAkhatAV
Lußstr 13,
Karlsruhe, Germany

e-mail: editor@promonograph.org
https://desymp.promonograph.org

ISBN 978-3-989240-29-2

25%
48
100
35
48
55
205
170
220
190