

А.О. Кушта 

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ НА ТЛІ ЧАСТКОВОЇ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
вул. М.І. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Pirogova str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine
e-mail: dr_anna9@ukr.net

Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 4-10

Cited: Medicni perspektivi. 2023;28(2):4-10

Ключові слова: когнітивна функція, стрес, глутаргін, додаткове харчування, експеримент, часткова харчова депривація

Key words: cognitive function, stress, glutargine, supplementary nutrition, experiment, partial food deprivation

Реферат. Експериментальне дослідження когнітивної функції на тлі часткової харчової депривації та її корекції. Кушта А.А. Пухлини голови та шиї становлять значний відсоток від усієї онкопатології. Найчастіше діагностується рак ротової порожнини. Розташування пухлини та її інвазія призводять до порушення ковтання вже в доопераційному періоді, що посилюється в післяопераційному періоді внаслідок об'ємних дефектів. Порушення ковтання призводить до зниження нутритивного статусу. Викликає інтерес когнітивна функція на фоні нутритивної недостатності. Відомо, що метаболічні порушення, зокрема ожиріння, негативно впливають на когнітивну функцію і можуть призвести до деменції. Але поки що залишається невідомим, як впливає харчова депривація на когнітивну функцію у щурів, а також здатність тварин переносити стресові ситуації, адже голод є однією з моделей стресового чинника. Мета – оцінити стан когнітивної функції та стресостійкості на тлі часткової харчової депривації та її корекції в експерименті. Робота виконана на 60 статевозрілих щурах-самцях масою 280 ± 20 г ($M \pm m$) лінії Вістар. Перед початком експериментального дослідження тварини перебували на частковій харчовій депривації (ЧХД). Після втрати ваги щурів розподілили на 4 групи залежно від схем корекції харчування: 1 група – контрольних тварин, харчування відповідно до фізіологічних потреб; 2 група – часткова харчова депривація (ЧХД) без компенсаторного харчування; 3 група – компенсаторне ентеральне харчування харчовою сумішшю «Рептамен» (ЧХД+ЕХ); 4 група – ентеральне харчування та препарат «Глутаргін» (ЧХД+ЕХ+Глутаргін). Визначали поведінкову реакцію та когнітивну функцію в тесті «відкрите поле» та моделі УРПУ (умовний рефлекс пасивного уникнення). Отримані нами результати свідчать, що щури з частковою харчовою депривацією схильні до стресу й не можуть знайти правильний вихід із ситуації. Також протягом усього періоду дослідження в них страждала й когнітивна функція, про що свідчать дані тесту УРПУ. При дослідженні стійкості до стресу на тлі часткової харчової депривації щури, які продовжували отримувати обмежений раціон харчування, за показниками (амбуляція, грумінг, реринг, дефекація) були не стресостійкі порівняно з контрольною групою та на тлі компенсаторного харчування ($p < 0,05$). Протягом усіх періодів дослідження когнітивної функції спостерігалася зміна показника перебування у світлій камері з достовірним ($p < 0,05$) поліпшенням у 1 групі – 20,5%, 3 – 18,36% та 4 групі – 19,53%.

Abstract. Experimental study of cognitive function against the background of partial food deprivation and its correction. Kushta A.A. Tumors of the head and neck account for a significant percentage of all oncopathology. Oral cancer is most often diagnosed. The location of the tumor and its invasion causes swallowing disorders in the preoperative period, which is exacerbated in the postoperative period due to bulky defects. Impaired swallowing leads to reduced nutritional status. Of interest is cognitive function against the background of nutritional deficiency. Metabolic disorders such as obesity are known to adversely affect cognitive function and may even lead to dementia. But it is still unknown how food deprivation affects the cognitive function of rats, as well as the ability of animals to cope with stressful situations, because hunger is one of the models of stressors. Objective – to assess the state of cognitive function and stress resistance against the background of partial food deprivation and its correction in the experiment. The work was performed on 60 adult male rats weighing 280 ± 20 g ($M \pm m$) of the Wistar line. Prior to the experimental study, the animals were on partial food deprivation (PFD). After weight loss, rats were divided into 4 groups depending on the dietary adjustment schemes: 1 group - control animals, nutrition according to physiological needs; Group 2, partial food

derivation (PFD), without compensatory nutrition; Group 3 – compensatory enteral nutrition with food mixture "Peptamen" (PFD+EX); Group 4 – enteral nutrition and the drug Glutargin (PFD+EX+Glutargin). Behavioral response and cognitive function were determined in the open field test and in the CRPA model (conditioned reflex of passive avoidance). Our results show that rats with partial food deprivation are more prone to stress and can not find a sure way out of this situation. Also, throughout the study period, they suffered from cognitive function, as evidenced by the CRPA test data. In the study of resistance to stress on the background of partial food deprivation, rats that continued to receive a limited diet by indicators (ambulation, grooming, rearing, defecation) were not stress-resistant, compared with the control group on the background of compensatory nutrition ($p < 0.05$). During all periods of the study of cognitive function there was a change in the rate of stay in the light chamber with a significant ($p < 0.05$) improvement in group 1 – 20.5%, group 3 – 18.36% and group 4 – 19.53%.

Згідно з Національним канцер-реєстром України (2019), пухлини голови та шиї становлять до 20% всієї онкопатології. Найчастіше діагностується рак порожнини рота, який становить 9,6 випадка на 100 тис. населення, рак гортані – 5,7, рак губи – 4,1, рак глотки – 4,2 [1]. Лікування цієї групи пацієнтів залежно від його виду (хірургічне, променеве, хімотерапія) є досить травматичне, що призводить до пошкодження оточуючих тканин, порушення їхніх функцій. Однією з них є порушення ковтання різного ступеня [2].

Порушення ковтання призводить до недостатності харчування, порушення метаболізму та водно-електролітного балансу, дегідратації, виснаження, затримки загоювання ран, розходження швів [3].

Ці порушення пов'язані, перш за все, з видом та розміром самої пухлини, яка порушує можливість прийому їжі, а також призводять до дисфункції уражених м'язів або ураження периферичних нервів. Тому в таких пацієнтів вже в доопераційному періоді наявна нутритивна недостатність, яка посилюється в післяопераційному періоді за рахунок дисоціації між зростаючими на тлі стресу білково-енергетичними потребами і можливостями їх забезпечення [4]. Викликає інтерес когнітивна функція на фоні нутритивної недостатності. Відомо, що метаболічні порушення, зокрема ожиріння, негативно впливають на когнітивну функцію та навіть можуть призвести до деменції [5, 6]. Але наразі залишається невідомим, як впливає харчова депривація на когнітивну функцію у щурів, а також спроможність тварин переносити стресові ситуації, адже голод є однією з моделей стресового фактора.

Таким чином, проблема наявності когнітивної дисфункції та стресостійкості на фоні нутритивної недостатності залишається невирішеною, чим і визначається її актуальність.

Мета роботи – оцінити стан когнітивної функції та стресостійкості на фоні часткової харчової депривації та її корекції в експерименті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та

щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Проводилось у науково-дослідній лабораторії з клінічного вивчення лікарських засобів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, оснащеної операційним блоком. Робота виконана на 60 статевозрілих щурах-самцях масою 280 ± 20 г ($M \pm m$) лінії Вістар. Тварини були розподілені на 4 групи по 15 особин у кожній. Перед початком експериментального дослідження тварини перебували на частковій харчовій депривації (ЧХД). Утримання, годування, догляд за тваринами та виведення тварин з досліду здійснювали за принципами, викладеними в Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.), з урахуванням правил Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18 березня 1986 р., ETS № 123) та відповідно до Закону України «Про затвердження та порядок проведення дослідів на тваринах» № 249 від 03.01.2012 р. та вимог Директиви 2010/63/ ЄС Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 р. щодо охорони тварин, які використовуються в наукових цілях. Дослідження схвалено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, протокол № 3 від 25.03.2021.

Часткова харчова депривація полягала в зменшенні раціону на 70% (патент України № 147539 від 19.05.2021), тобто щурам зважували й видавали по 15,0 г харчової зернової суміші один раз на добу, з нелімітованим доступом до води та 12-годинним режимом світла/темряви. Тварини утримувались індивідуально. Для запобігання копрофагії на дно клітки встановлювалась решітка. Кількість таких тварин – 45, які в подальшому були розподілені на три групи по 15 щурів. Щури контрольної групи ($n=15$) отримували добову норму їжі – 50 г.

Тривалість часткової харчової депривації становила 10 діб. За цей час щури втрачали від 18,5 до 23,7% маси тіла. Після втрати ваги щурів

розподілили на 4 групи залежно від схем корекції харчування: 1 група – контрольних тварин, харчування згідно з фізіологічними потребами; 2 група – часткова харчова депривація (ЧХД), без компенсаторного харчування; 3 група – компенсаторне ентеральне харчування харчовою сумішшю «Pertamen» (ЧХД+ЕХ); 4 група – ентеральне харчування та препарат «Глутаргін» (ЧХД+ЕХ+Глутаргін).

Суміш для ентерального харчування «Pertamen» є повноцінною збалансованою ізокалорійною сумішшю (1 ккал/мл) на основі пептидів, до складу якої входять такі компоненти, як: мальтодекстрин, ферментативно гідролізований білок молочної сироватки, сахароза, середньоланцюгові тригліцериди, крохмаль, мінеральні речовини, емульгатор (соєвий лецитин, E322), регулятори кислотності (лимонна кислота E330, ортофосфорна кислота E338), бітарtrat холіну, ароматизатор ванілін, вітаміни, таурин, L-карнітин.

За хімічною структурою глутаргін – це сіль L-аргініну та глютамінової кислоти. L-аргінін має кілька властивостей, серед яких антитоксична, поліпшення енергетичного обміну, антиішемічна, антиоксидантна та мембраностимулююча, цитотоксична дія. Є безпосереднім попередником NO, впливає на поліпшення мікроциркуляції в капілярах, цим сприяє регенерації тканин. Глутамінова кислота підвищує інтенсивність білкового синтезу, зокрема й ліпідного. Згідно з даними літератури, глутаргін позитивно впливає на діяльність та функціонування ЦНС [7]. Глутаргін використовується в експериментальних дослідженнях як еталонний гепатопротекторний препарат у широкому діапазоні доз. Нами обрана доза, яка знаходиться в діапазоні його гепатопротекторної активності і становить 50 мг/кг внутрішньочеревинно.

Визначали поведінкову реакцію та когнітивну функцію в тесті «відкрите поле» та на моделі УРПУ (умовний рефлекс пасивного уникнення).

Тест «відкрите поле»: перед проведенням тесту щурів розміщували в темне прохолодне місце та накривали темним щільним полотном. Далі щурів поміщали в спеціальну стартову зону – квадратну коробку з прозорими стінками та поміченими квадратами на дні розміром 2 см, у центрі яких знаходились отвори округлої форми. Спостереження проводилось протягом трьох хвилин, був оцінений емоційний статус, що включає амбуляції – горизонтальна активність, реринг – вертикальна активність, грумінг – «вмивання» та частота дефекацій [8].

Також на початку та в кінці терміну експерименту була оцінена когнітивна функція щурів з

голодуванням та на фоні замісної терапії на моделі УРПУ (умовний рефлекс пасивного уникнення) [9]. Для цього тварин по черзі розміщували в коробку білого кольору з яскравим світлом розміром 40x40 см, закривали кришкою та засікали час знаходження щура у світлій камері. На одній зі стінок коробки знаходився округлий отвір розміром 4 см в діаметрі, імітуючи нірку. За цим отвором знаходилась чорна камера розміром 15x15 см із вбудованим датчиком руху, при пересіканні твариною порогу темної камери час у секундах фіксувався на секундомірі, який встановлено зверху темної камери. Зазвичай щури не виходили з темної камери до кінця досліду (3 хвилини). Перед основним дослідом тварин тренували: по закінченню 3 хвилин у темній камері тварин піддавали дії струмом потужністю 50 V. Після цього в наступні рази термін перебування щурів у світлій камері значно зростає.

Дослідження стійкості до стресу проводили по завершенню терміну часткової харчової депривації та на 21-шу добу після компенсаторного лікувального харчування. Когнітивну функцію досліджували на 3, 7, 14, 21-шу доби додаткового харчування на фоні часткової харчової депривації.

Перевірку даних на нормальність розподілу проведено з використанням критерію Колмогорова-Смирнова. Після перевірки відповідності кількісних показників нормальному розподілу дані були представлені у вигляді середнього значення (M) та стандартної помилки (m). Для оцінки достовірності значень у двох незалежних вибірках використовували t-критерій Стьюдента. При рівні значення $p \leq 0,05$ відмінності вважалися достовірними [10]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою математичного статистичного методу на ПК за допомогою програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані тесту відкритого поля представлені в таблиці 1.

За аналізом результатів, представлених у таблиці 1, видно, що на першу добу після завершення термінів часткової депривації рівень тривожності в групі щурів з дефіцитом харчування значно збільшився, про що свідчить збільшення середніх показників грумінгу на 53,7%, а середнього значення рерингу (вертикальна активність) майже втричі. Також при оцінці горизонтальної активності (амбуляції) у щурів з частковою харчовою депривацією цей показник зменшився на 64,07%, що може бути

наслідком зниження дослідницької активності та зменшення цікавості до оточуючого середовища. На противагу цьому в щурів, що отримували компенсаторне лікування харчовою сумішшю

(3 група), та тварин групи 4 (ентеральне харчування + глутаргін) показники тривожності майже не відрізнялись від контрольних значень.

Таблиця 1

Дослідження стійкості до стресу ($M \pm m$) на фоні харчової депривації та компенсаторного лікування на першу добу дослідження, $n=60$

Групи	Амбуляції	Грумінг	Реринг	Дефекація
Контроль (1 група)	17,5 \pm 3,0	9,3 \pm 1,7	3,2 \pm 1,6	0,5 \pm 0,07
Часткова харчова депривація (2 група)	7,7 \pm 2,0*	14,3 \pm 2,1*	9,0 \pm 2,3*	0,7 \pm 0,07
Часткова харчова депривація + ентеральне харчування (3 група)	13,8 \pm 1,6	6,7 \pm 2,3	7,2 \pm 2,6	0,5 \pm 0,07
Часткова харчова депривація + ентеральне харчування + глутаргін (4 група)	15,2 \pm 1,5	7,2 \pm 2,6	4,8 \pm 1,2	0,3 \pm 0,04

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Наприкінці експерименту було повторно проведено дослідження стійкості до стресу досліджуваних тварин, результати представлені в таблиці 2.

При повторному тестуванні у відкритому полі було виявлено, що протягом 21-ї доби експерименту рівень тривожності зріс, а спроможність переносити стрес знизилась ще більше. Так,

показники грумінгу зросли на 95,6% відносно контролю, а амбуляції та дефекація зменшились на 64,07 та 75,01% відносно контролю. У групах тварин, які отримували ентеральне харчування (3 група) та ентеральне харчування разом з глутаргіном (4 група) навіть на 21-шу добу експерименту показники стійкості до стресу не відрізнялись від контролю.

Таблиця 2

Дослідження стійкості до стресу ($M \pm m$) на фоні харчової депривації та компенсаторного лікування на двадцять першу добу після формування рани, $n=60$

Групи тварин	Амбуляції	Грумінг	Реринг	Дефекація
Контроль (1 група)	16,7 \pm 2,7	9,2 \pm 1,4	3,5 \pm 1,3	0,8 \pm 0,06
Часткова харчова депривація (2 група)	6,0 \pm 1,3*	18,0 \pm 2,7*	10,2 \pm 3,2*	0,2 \pm 0,03*
Часткова харчова депривація + ентеральне харчування (3 група)	13,8 \pm 2,8	7,2 \pm 2,5	4,8 \pm 3,5	0,8 \pm 0,08
Часткова харчова депривація + ентеральне харчування + глутаргін (4 група)	14,0 \pm 2,3	7,7 \pm 1,1	3,8 \pm 0,8	0,7 \pm 0,07

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Наступним етапом було оцінено спроможність до навчання щурів на моделі тесту умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ). В основі цього дослідження лежить спроможність щурів залишатись у незручних умовах перебування у

світлій камері з увімкненим яскравим світлом заради непотрапляння в темну камеру, у якій задалегідь, задля навчання, щурові наносили удар струмом потужністю 50 V. Результати цього дослідження представлені в таблиці 3.

Дослідження когнітивної функції ($M \pm m$) на фоні часткової харчової депривації та компенсаторного лікування на 3, 7, 14, 21-шу доби, $n=60$

Терміни дослідження (доба)			Групи тварин			
			контроль (1 група)	часткова харчова депривація (2 група)	часткова харчова депривація + ентеральне харчування (3 група)	часткова харчова депривація + ентеральне харчування + глутаргін (4 група)
	привчання		52,2±8,2	45,8±8,2	43,3±7,3	45,8±8,2
Час перебування тварин у світлій та темній камерах (сек.)	3	Світла камера	127,5±12,2	74,5±13,0*	134,2±12,6	133,8±10,9
		Темна камера	52,5±12,2	105,5±13,0*	45,8±12,6	46,2±10,9
	7	Світла камера	132,3±10,0	78,8±11,2*	136,2±43,8	141,5±10,3
		Темна камера	47,7±10,0	101,2±11,2*	44,2±10,6	38,5±10,3
	14	Світла камера	144,7±8,1	68,3±10,0*	134,2±10,6	142,7±10,3
		Темна камера	35,3±8,1	111,7±10,0*	45,8±10,6	37,3±10,3
	21	Світла камера	153,2±5,4 [#]	53,8±6,9*	138,0±8,7	146,7±8,6
		Темна камера	26,8±5,4 [#]	126,2±6,9*	42,0±8,7	33,3±8,6

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

За аналізом отриманих результатів видно, що час перебування тварин контрольної групи у світлій камері значно виріс порівняно з етапом привчання та поступово збільшувався протягом 21-ї доби на відповідно 3,76; 13,4; 20,15% ($p < 0,05$). Натомість тварини, які перебували в умовах голоду (група 2) значно гірше запам'ятовували небезпеку, яка очікувала їх у темній камері. Також протягом експерименту час знаходження у світлій камері прогресивно знижувався, тварини були мляві та швидко шукали вхід до темної камери. Час у світлій камері в щурів з харчовою депривацією був у 1,5-2,0 рази меншим порівняно з контрольним показником. Натомість при введенні збалансованого ентерального харчування (група 3) різниця між контрольною групою та дослідною майже нівелювалась. Група тварин, яка отримувала додатково до ентерального харчування глутаргін (група 4), статистично не відрізнялась від груп контролю та тварин з компенсаторним харчуванням.

Нутритивна недостатність наявна в пацієнтів з онкологією, особливо з локалізацією процесу в порожнині рота та ротоглотці. Але немає даних

про те, як впливає недостатність харчування на когнітивні функції та стресостійкість, на відміну від ожиріння, щодо чого вже проведено ряд досліджень. А також, чи є зміни при корекції схем харчування.

У цьому дослідженні проведено порівняльну оцінку висококалорійного додаткового харчування та поєднання його з препаратом «Глутаргін» з добовою нормою їжі та гіпокалорійною дієтою. Таким чином, з'ясовано, як впливає недостатність харчування на когнітивні властивості та сприйняття стресу.

Отримані результати свідчать, що щури з частковою харчовою депривацією більш схильні до стресу та не можуть знайти правильний вихід із ситуації, що склалась. Також протягом усього періоду дослідження у них страждала й когнітивна функція, про що свідчать дані тесту УРПУ. Це відповідає результатам інших досліджень [11]. Однак щури, які перебували десятиденний термін на голодуванні, а потім отримували додаткове компенсаторне ентеральне харчування та глутаргін, швидко відновлювались. Показники стресостійкості, а також когнітивна функція не страждала.

Одне з досліджень, проведених на самках щурів лінії Wistar, здавалося б, суперечить отриманим у нашому дослідженні даним [12]. У цій роботі щури були розподілені на 4 групи: які отримували нормокалорійне харчування; нормокалорійне харчування + дія стресового фактора протягом 50 днів; висококалорійне харчування; висококалорійне харчування + стрес. Тварини, які отримували нормо- та висококалорійне харчування і піддалися впливу стресу, демонстрували найкраще виконання тестів на впізнання нових предметів порівняно зі щурами на висококалорійній дієті без стресових втручань.

Це дослідження за кількома параметрами відрізняється від нашого. По-перше, у цьому дослідженні стресовим чинником було обмеження харчування. По-друге, дослідження проведено на самках. Підвищений рівень естрогенів у самок може спричинити поліпшення виконання когнітивних тестів [13]. Тому якщо в самців, що входили до нашого дослідження, вплив стресу призводив до погіршення виконання когнітивних тестів, то в самок спостерігалася зворотна картина.

Ще одне дослідження впливу гіпо- та висококалорійних дієт на когнітивні функції було проведено на мишах [14]. У самок мишей обмеження калорійності раціону на 20% призводило до поліпшення виконання тестів на навчання, тоді як самці демонстрували кращі результати в умовах дієти з високим вмістом вуглеводів та низьким вмістом білка.

Особливістю нашого дослідження було моделювання часткової харчової депривації, з обмеженням раціону на 70%. Таке обмеження калорійності раціону в щурів-самців призводило до більш низької здатності до навчання.

Отже, щури, які отримували висококалорійну дієту або компенсаторне харчування і глутаргін, були більш рухливі, менш тривожні й мали кращу здатність до навчання, ніж тварини на гіпокалорійному харчуванні. Крім того, тривала гіпокалорійна дієта може негативно позначатися на когнітивних функціях.

ВИСНОВКИ

1. Під час дослідження було визначено, що стресостійкість та когнітивна дисфункція в експериментальних тварин знаходиться в пропорційній залежності від аліментарної дистрофії та методів її корекції.

2. При дослідженні стійкості до стресу на фоні часткової харчової депривації щури, які продовжували отримувати обмежений раціон харчування, за показниками (амбуляція, грумінг, реринг, дефекація) були не стресостійкі порівняно з контрольною групою та на фоні компенсаторного харчування ($p < 0,05$).

3. Протягом усіх періодів дослідження когнітивної функції спостерігалася зміна показника перебування в світлій камері з достовірним ($p < 0,05$) покращенням в 1-й групі – 20,5%, 3-й – 18,36% та 4-й групі – 19,53%.

Фінансування. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Розробка методів хірургічного лікування хворих на патологію щелепно-лицевої області з урахуванням корекції супутніх захворювань» (№ держреєстрації 0118U005403, термін виконання 2018-2022 рр.).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO, Gorokh YL, Ryzhov AY, Soumkina OV, et al. Cancer in Ukraine 2017–2018. Incidence, mortality, activities of oncological service. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Vol. 20. [Internet]. Kyiv; 2019. [cited 2022 Apr 06]. Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index_e.htm
2. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M, et al. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications-Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2019;23(8):1682-93. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04173-5>
3. Tirelli G, Gatto A, Boscolo NF, Bussani R, Piccinato A, Marcuzzo AV, et al. Prognosis of oral cancer: a

comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2018;56(1):8-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.11.009>

4. Kushta AO. [Assessment of the general condition of patients with malignant tumors of the oral and oral pharynx before treatment and in the postoperative period]. Art of Medicine. 2021;3(19):26-30. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.3.19.26>

5. Maisuradze AA, Naumenko VO, Volkova YV. [The effect of meglumine sodium succinate on the protection and rate of recovery of cognitive functions during the perioperative period in obese patients]. Emergency medicine. 2019;2(97):231-2. Ukrainian.

6. Korilchuk NI. [Obesity as a prerequisite for metabolic syndrome (Literature review)]. Bulletin of Scientific Research. 2018;2:24-8. Ukrainian.
7. Surovaya AO. [Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists. Generous estate plus]. 2015. Ukrainian.
8. Mukvych VV, Lyashenko VP, Lukashov SM. [Age-related changes in behavioral reactions of male and female rats in the test "Open Field"]. Bulletin of Zaporizhia National University. 2017;2:75-84. Ukrainian.
9. Farmer OG. [The effect of enalapril on the functional state of the central nervous system in experimental Alzheimer's disease]. Bukovynian Medical Bulletin. 2018;4(22):48-53. Ukrainian.
doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.86>
10. Fetisov VS. [Statistica statistical data analysis package]. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia; 2018. p. 114. Ukrainian.
11. Luine V, Gomez J, Beck K, Bowman R. Sex differences in chronic stress effects on cognition in rodents. Pharmacology, biochemistry and behavior. 2017;152:13-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.005>
12. Costa ED, Silva WA, Guimarães AT, Oliveira MB, Silva Castro AL, Silva Torres IL, et al. Predictive behaviors for anxiety and depression in female Wistar rats subjected to cafeteria diet and stress. Physiology & behavior. 2015;151:252-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.016>
13. Luine V. Estradiol: Mediator of memories, spine density and cognitive resilience to stress in female rodents. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2016;160:189-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.022>
14. Wahl D, Solon-Biet SM, Wang QP, Wali JA, Pulpitel T, Clark X, et al. Comparing the Effects of Low-Protein and High-Carbohydrate Diets and Caloric Restriction on Brain Aging in Mice. Cell reports. 2018;25(8):2234-43.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.070>

Стаття надійшла до редакції
06.04.2022

