
DOI 10.31640

ISSN 1019-5297 (Print)

ISSN 2706-8803 (Online)

ЛІКАРСЬКА СПРАВА ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

Науково-практичний журнал
Заснований у грудні 1918 р.
Виходить 8 разів на рік

Нагороджений Почесною грамотою

Президії Верховної Ради Української РСР



7-8 (1157)

ЖОВТЕНЬ–ГРУДЕНЬ
2020

Київ
Ференець В. Б.
2020

Засновники: НМАПО імені П. Л. Шупика,
ТОВ "Інформаційно-науковий центр "Лікарська справа"

Редакція: головний редактор *В. В. Оржешковський*,
заступник головного редактора *Г. О. Соловійова*,
відповідальний секретар *В. Б. Ференець*

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Навін Кумар Агарвал (Нью Делі, Індія), *Меланія Марія де Рамос Аморім* (Ресифі, Бразилія), *О. М. Базанова* (Новосибірськ, РФ), *Н. Г. Бичкова*, *О. П. Волосовець*, *Ю. В. Вороненко*, *С. В. Видиборець*, *Віктор І. Вус* (Рим, Італія), *С. Г. Гичка*, *Є. М. Горбань*, *Н. Г. Горovenko*, *Ю. В. Деева*, *С. М. Дроговоз* (Харків), *П. Ф. Дудка*, *Валерій Жуков* (Торунь, Польща), *І. С. Зозуля*, *В. Є. Казмірчук*, *Л. Д. Калюжна*, *Ю. І. Комісаренко*, *С. І. Коровін*, *С. О. Крамарьов*, *В. П. Лакатош*, *В. Г. Лизозуб*, *Л. Д. Любич*, *Іоанна В. Папафанасіу* (Фессалія, Греція), *В. В. Пономарьов* (Мінськ, Білорусь), *Р. Г. Процюк*, ***В. В. Оржешковський*** (головний редактор), *Н. О. Савичук*, *Л. М. Сківка*, ***Г. О. Соловійова*** (заст. головного редактора, відповідальна за випуск видання), *О. К. Толстанов*, *Маурін Флахерті* (Вінніпег, Канада), *Євангелос Фраделос* (Фессалія, Греція), *Н. В. Харченко*, *О. С. Чабан*, *С. М. Шамраєв*, *В. П. Шипулін*, *В. П. Широбоков*, *О. П. Яворовський* (Київ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЕГІЯ

Навін Кумар Агарвал (Нью Дели, Индия), *Мелания Мария де Рамос Аморим* (Ресифи, Бразилия), *О. М. Базанова* (Новосибирск, РФ), *Н. Г. Бычкова*, *А. П. Волосовец*, *Ю. В. Вороненко*, *Виктор И. Вус* (Рим, Италия), *С. В. Выдыборец*, *С. Г. Гичка*, *Е. Н. Горбань*, *Н. Г. Горovenko*, *Ю. В. Деева*, *С. М. Дроговоз* (Харьков), *П. Ф. Дудка*, *Валерий Жуков* (Торунь, Польша), *И. С. Зозуля*, *В. Е. Казмирчук*, *Л. Д. Калюжная*, *Ю. И. Комиссаренко*, *С. И. Коровин*, *С. А. Крамарёв*, *В. П. Лакатош*, *В. Г. Лизозуб*, *Л. Д. Любич*, ***В. В. Оржешковский*** (главный редактор), *Иоанна В. Папафанасиу* (Фессалия, Греция), *В. В. Пономарёв* (Минск, Беларусь), *Р. Г. Процюк*, *Н. О. Савичук*, *Л. Н. Скивка*, ***Г. А. Соловьёва*** (зам. главного редактора, ответственная за выпуск), *А. К. Толстанов*, *Маурин Флахерти* (Виннипег, Канада), *Евангелос Фраделос* (Фессалия, Греция), *Н. В. Харченко*, *О. С. Чабан*, *С. Н. Шамраев*, *В. П. Шипулин*, *В. П. Широбоков*, *А. П. Яворовский*

EDITORIAL BOARD

Naveen Kumar Agarwal (New Delhi, India), *Melania Maria de Ramos Amorim* (Recife, Brazil), *Olga M. Bazanova* (Novosibirsk, Russian), *Nina G. Bychkova*, *Oleh S. Chaban*, *Yuliia V. Dieieva*, *Svitlana M. Drogovoz* (Kharkiv), *Petro F. Dudka*, *Maureen P. Flaherty* (Winnipeg, Canada), *Evangelos Fradelos* (Thessaly, Greece), *Evgeniy N. Gorban*, *Natalia G. Gorovenko*, *Sergiy G. Hychka*, *Lidiia D. Kaliuzhna*, *Vira E. Kazmirchuk*, *Natalia V. Kharchenko*, *Yulia I. Komisarenko*, *Sergii I. Korovin*, *Sergiy O. Kramarov*, *Volodymyr P. Lakatosh*, *Larysa D. Liubich*, *Viktor G. Lizogub*, ***Vasyl V. Orzheshkovskiy*** (Chief Editor), *Ioanna V. Papathanasiou* (Thessaly, Greece), *Vladimir V. Ponomarev* (Minsk, Belarus), *Radu G. Protsiuk*, *Natalia O. Savychuk*, *Sergiy N. Shamrayev*, *Volodymyr P. Shyrobokov*, *Larysa M. Skivka*, ***Galyna O. Soloviiva*** (deputy editor-in-chief), *Oleksandr K. Tolstanov*, *Oleksandr P. Volosovets*, *Yuriy V. Voronenko*, *Viktor I. Vus*, *Stanislav V. Vydyborets*, *Oleksandr P. Yavorovskiy*, *Ivan S. Zozulia*, *Walery Zukow* (Toruń, Poland)

Рекомендовано до видання редакційною колегією журналу

Зміст розглянуто і затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика № 6 від 12.09.2020 р.

На всі статті, опубліковані в журналі, встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті. Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В. В. Вернадського для вільного доступу в режимі online. Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі», серія «Медицина»

Надруковані матеріали не обов'язково відображають погляди редакції, якщо це спеціально не оговорено. Редакція також не несе відповідальності за наслідки, пов'язані з використанням наданої в журналі інформації

DOI 10.31640

Передплатний індекс — 74088

ISSN 1019-5297

Адреса редакції та видавця: 01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а, поліклініка № 1
Тел./факс (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775, 063-99-38-276
E-mail: redakciya@liksprava.com, liksprava@i.ua, gala.sol@i.ua, liksprava@ukr.net Сайт: <http://www.liksprava.com>

Розрахунковий рахунок видавця: ФОП Ференець Віталій Борисович,
ЄДРФОРУ 2389316095, р/р UA7938026900000260060562028933,
Столична філія ПАТ КБ "ПриватБанк", МФО 380269, ЄДРПОУ банку 14360570

Свідцтво про державну реєстрацію: серія KB 23218-13058 ПР від 22.03.2018 р.
Опубліковані в номері статті прорецензовані
Журнал індексується в Google Scholar, Publons, ERIH Plus, Ulrich's, Index Copernicus,
ELIBRARY, OJS, EBSCO Information Services, Searching Journal, WorldCat

Здано на набору 16.09.2020. Підписано до друку 30.09.2020. Формат 70×108/16.
Ум.-друк. арк. 8,4. Обл.-вид. арк. 7,64. Тираж 800 прим. Зам. 41-2020.

Виготовлення оригінал-макета та друк: ФОП Ференець В. Б., тел. 050-545-79-69
01033, м. Київ-33, вул. Жиланська, 7-б, оф. 9
Свідцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції: ДК № 2846 від 07.05.2007 р.

© НМАПО імені П. Л. Шупика, 2020
© ТОВ "ІНЦ "Лікарська справа", 2020

В. Е. КАЗМИРЧУК¹, Н. В. ДЕНДЕРУК², В. Ф. ОРЛИК¹ (Киев)

ОПЫТ ПРОФИЛАКТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

¹ ООО «Институт иммунологии, аллергологии и реабилитации», Киев;

² КНП «Центр первичной медико-санитарной помощи № 2» Днепровского района, Киев
<institut_immunologii@ukr.net>

В работе изложен опыт профилактики и лечения коронавирусной инфекции на догоспитальном этапе. Указаны профилактические схемы внутримышечного использования иммуноглобулина человека нормального, схемы использования 10 % биовена, альбумина, дексаметазона, бициллина. Приведены примеры лечения больных с различной хронической коморбидной патологией. Из 150 пациентов, получавших вышеуказанную профилактику и лечение, не отмечалось проблем с психикой и со стороны сердечно-сосудистой системы, не наблюдалось постковидного синдрома. Ни один из пациентов не попал в стационар на кислородотерапию и не умер.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; профилактика; лечение; иммуноглобулин человека нормальный; 10 % биовен, альбумин, дексаметазон, бициллин.

Данный метод профилактики и лечения коронавирусной инфекции был предложен Минздраву Украины в начале 2020 г., однако был отвергнут первым заместителем Министра здравоохранения. За помощью к нам обратилось множество врачей по вопросам их защиты от коронавирусной инфекции, так как они находятся в контакте с больными. Медицинским работникам мы дали следующий совет: каждые 2 нед внутримышечно вводить иммуноглобулин (гаммаглобулин) человека нормальный, по 2 ампулы в обе ягодицы (всего 4 ампулы). Возникло множество вопросов по поводу работы с пациентами, имеющими положительный ПЦР- тест, после чего, по просьбе семейных врачей, состоялся мастер-класс: «Профилактика и лечение коронавирусной инфекции» с ссылкой на опыт эффективности использования иммуноглобулина с профилактической и лечебной целью.

По инициативе итальянской фирмы «Гуна» в Украине состоялся вебинар на тему: «Ошибки диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции антибиотикотерапией», которая (антибиотикотерапия) не только не оказывала положительного влияния на организм заболевших коронавирусной инфекцией, а лишь давала побочные эффекты. Пациентам при появлении клинической симптоматики заболевания – высокой температуры тела, головной боли, кашля – необходимо незамедлительно после 14.00 вводить иммуноглобулин человека нормальный из расчёта 1 ампула на 10 кг массы тела + дексаметазон 4 мг внутримышечно утром, 3–5 дней (до нормализации состояния пациента). При наличии сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, заболеваний лёгких, почек, онкологического процесса – использовать антитромботический препарат Ксарелту по 2,5–5 мг 2 раза в сутки. Необходимо контролировать уровень альбумина, он должен быть не ниже 40 г/л, а при его снижении восполнять недостаток внутривенным введением 10 % альбумина (медленно, 25–30 кап./мин).

Учитывая загруженность больниц коронавирусными больными, предлагаем ознакомиться с хорошими результатами лечения пациентов семейными врачами, проводившими вебинар. Практические и семейные врачи Киева, Одессы, Львова, Нежина, Харькова, Чернигова и Черновцов в профилактических и лечебных целях начали применять на себе иммуноглобулинотерапию, а также назначали её пациентам, наблюдаемым он-лайн. Коронавирусных больных наблюдалось более 150 человек. Из них ни один не попал в больницу и не умер дома. Все пациенты чувствуют себя без последствий, т. е. без симптомов коронавирусной инфекции.

Приводим уникальный случай.

Пациентка М., 27 лет, обратилась к нам с диагнозом: хронический гломерулонефрит, иммунодефицит. После антипаразитарной и дезактационной терапии больной назначили внутривенную терапию 10 % биовеном, так как в 1 мл её крови было обнаружено 130 тыс. копий ДНК 1-го типа герпеса, 6 тыс. копий 6-го типа герпеса и 10 тыс. копий 7-го типа герпеса. Пациентка получила пять курсов внутривенной терапии иммуноглобулином (1 флакон альбумина + 2 флакона 10 % октагама), после чего вирусы в крови перестали выявляться. В настоящее время каждые 3 нед получает внутримышечно по 4 ампулы иммуноглобулина человека нормального. Когда в у членов её семьи появились первые признаки коронавирусной инфекции, она всем профилактически проколола внутримышечно по 4 ампулы иммуноглобулина человека нормального. Никто из членов семьи не заболел, никто не попал в больницу. Пациентка неоднократно на работе и дома была в контакте с больными коронавирусной инфекцией, лабораторно подтверждённой, однако не заболела.

Для убедительности вышеизложенного приводим отчёт семейного врача Н. В. Дендерук по применению иммуноглобулина человека нормального у больных COVID-19.

Впервые иммуноглобулин человека нормальный я стала назначать после введения его в программу для лечения и реабилитации больных COVID-19 в мае 2020 г. Пациентам с ковидным двухсторонним полисегментарным пульмоном, при длительном субфебрилитете и астении, нарушающей повседневные нагрузки, внутримышечно вводила иммуноглобулин человека нормальный с учётом их массы тела. После однократного введения препарата у заболевших на 2–3-е сутки нормализовывалась температура тела, а через неделю восстанавливалась работоспособность. С сентября 2020 г. при лечении COVID-19 стала назначать внутримышечно иммуноглобулин человека нормальный на любом сроке болезни сразу же после обращения ко мне пациентов (срок от 2–3-го до 7–9-го дня от момента заболевания). Хочу отметить, что чем раньше по срокам заболевания вводился иммуноглобулин человека нормальный, тем лучше был результат в плане сроков выздоровления! Если пациент обращался на 1–2-й день после диагностики заболевания (ПЦР-тест), а это соответствовало 3–4–5-му дню болезни, то после двукратного внутримышечного введения иммуноглобулина человека нормального к третьим суткам стабилизировались температура тела, общее состояние организма, прекращалась головная и мышечная боль, а к 5–7-му дню исчезала клиническая картина заболевания и при этом (считаем это архиважным), у пациентов, которым иммуноглобулин человека нормальный вводили на ранних сроках болезни, не развивались бактериальные осложнения и неконтролируемый воспалительный процесс. Количество пациентов 46, возрастной интервал 7–68 лет. Дополнительно заболевшие, получавшие иммуноглобулин человека нормальный, имели следующие диагнозы: ревматоидный артрит, бронхиальная астма, тромбофлебит вен нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ожирение, аутоиммунный тиреоидит. В качестве первоочередного препарата в схеме лечения

COVID-19 я внутримышечно применяла иммуноглобулин человека нормальный 2 раза – в первый день обращения и на следующий день в дозе, соответствующей массе тела пациента. По факту проведённой работы:

- сократились сроки выздоровления по сравнению с группой пациентов, принимающих лечение согласно протоколу Минздрава Украины, и по клиническим симптомам и по лабораторному факту выздоровления (ПЦР-диагностика);
- от момента первого введения иммуноглобулина человека нормального пациентам с двухсторонним вирусным пульмонитом и коморбидной патологией состояние их здоровья и трудоспособность восстанавливались к 14–15-му дню. У пациентов молодого возраста и у пациентов без коморбидной патологии состояние нормализовывалось к 7-му дню;
- на 14-й день после первого введения иммуноглобулина человека нормального ни один из 10 пациентов не выделял вирус (данные ПЦР-теста). Считаю это важным фактом возможности дальнейшего нераспространения вируса в обществе;
- родственникам семьи пациентов вводили иммуноглобулин человека нормальный для профилактики и окружающие больного члены семьи не заболели (большинство) или болели в очень лёгкой форме с симптомами ОРВИ 1–2–3 дня.

Были и уникальные случаи.

Пациентка К., 66 лет, страдающая раком прямой кишки с метастазами в лёгкие (метастаз удалён), после химиотерапии, заболела COVID-19. Обратилась на 4-е сутки болезни с подтвержденным ПЦР-тестом. Введён иммуноглобулин человека нормальный дважды (два дня подряд), в дозе, соответствующей её массы тела. Дополнительно назначена ксарелто в дозе 20 мг. На 7-ой день болезни проведена КТ-диагностика. По факту: на КТ отсутствовала картина пульмонита, температура тела нормализовалась на следующий день после первого введения иммуноглобулина человека нормального. Состояние с каждым днём улучшалось. Больная была активна, гуляла, вела обычный для неё образ жизни.

Пациентка М., 43 года, болеет ревматоидным артритом, постоянно принимает по 1 таблетки (4 мг) метипреда в день. Обратилась сразу после ПЦР-диагностики COVID-19 (на 3-й день болезни), Дважды внутримышечно введён иммуноглобулин человека нормальный. На 3-й день после его введения температура тела нормализовалась, клинически она была здорова, вела активный образ жизни: гуляла, занималась йогой по разработанному мною комплексу упражнений.

Пациентка Л., 60 лет, страдает бронхиальной астмой, принимает постоянно вентолин. Обратилась за помощью в 1-й день подъёма температуры тела до 38,5 °С (через 12 ч от начала заболевания). Введён дважды иммуноглобулин человека нормальный и назначена ксарелто. Спустя 3-е суток, когда температура тела днём нормализовалась, проведён ПЦР-тест, который выявил наличие вируса. КТ-исследование проведено на 8-е сутки – обнаружен двухсторонний пульмонит («матовые стекла»). Учитывая наличие бронхиальной астмы и хронического лёгочного сердца, принято решение о введении бициллина 1,5 млн по схеме проф. В. Е. Казмирчук (препарат растворяют в 10 мл воды для инъекции и вводят двумя отдельными шприцами одновременно по 5 мл в обе ягодицы). В дальнейшем больная в лечении по поводу ковида не нуждалась.

Хочется акцентировать внимание на том, что все без исключения пациенты, принимавшие в виде ключевого элемента схемы лечения COVID-19 иммуноглобулин человека нормальный, не прекращали активный образ жизни, выполняли свои повседневные физические нагрузки, домашние обязанности,

многие продолжали дистанционно работать. Ни один из пациентов, кому применялся иммуноглобулин человека нормальный, не был госпитализирован и ни у одного из них уровень кислорода в крови не снижался ниже 95. Считаю, что иммуноглобулинотерапия является главной задачей по оптимизации сроков нетрудоспособности, а также случаев госпитализации и экономии койко-мест в стационаре, а также уменьшению возможности передачи вируса от человека к человеку – основного звена в распространении коронавирусной инфекции. Также считаю, что иммуноглобулинотерапия должна быть введена в протокол профилактики заражения медицинских работников при контакте с больными, что поможет сохранить здоровье и работоспособность медицинского персонала. Наблюдая за пациентами, которым вводили иммуноглобулин человека нормальный, хочу отметить, что качество жизни после болезни восстанавливалось одновременно с клинико-лабораторным выздоровлением. Пациенты, которые теряли обоняние и вкус, после введения иммуноглобулина человека нормального по схеме (1 ампула на 10 кг массы тела, в обе ягодицы) отмечали их восстановление в течение 2 нед. Ни у одного из пациентов, получивших лечение иммуноглобулином человека нормальным, не отмечалось проблем с психикой и со стороны сердечно-сосудистой системы, получивших название постковидного синдрома.

Выводы. Таким образом, приведённые нами истории болезни свидетельствуют не только об эффективности профилактики и лечения коронавирусной инфекции, но и о возможности ограничения её распространения на догоспитальном этапе путём широкого использования внутримышечной иммуноглобулинотерапии.

Конфликта интересов нет.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

- | | |
|--|---|
| <p>1. Казмирчук В. Е. Эффективность и безопасность иммуноглобулинотерапии при различной патологии человека //Лік. справа=Врачеб. дело. – 2019. – № 5–6.– С. 13–26.</p> <p>2. Казмирчук В. Е., Галкин А. Ю. Иммунологический взгляд на лечение коронавирусной COVID-19 и SARS-2 инфекции // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2020. – № 1–2. – С. 3–7.</p> <p>3. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия: Монография.– К.: Феникс, 2013. – 207.</p> | <p>1. Kazmirchuk V. E. Effektivnost' i bezopasnost' immunoglobulinoterapii pri razlichnoj patologii cheloveka //Lіk. справа=Vрачеб. дело. – 2019. – № 5–6.– Р. 13–26.</p> <p>2. Kazmirchuk V. E., Galkin A. Yu. Immunologicheskij vzglyad na lechenie koronavirusnoj COVID-19 i SARS-2 infekcii // Lіk. справа=Vрачеб. дело. – 2020. – № 1–2. – Р. 3–7.</p> <p>3. Kazmirchuk V. E., Mal'cev D. V. Immunoglobuliny i immunoglobulinoterapiya: Monografiya.– К.: Feniks, 2013. – 207.</p> |
|--|---|

ДОСВІД ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

В. Е. Казмірчук, Н. В. Дендерук, В. Ф. Орлик (Київ)

В роботі викладено досвід профілактики і лікування коронавірусної інфекції на догоспітальному етапі. Вказані профілактичні схеми використання внутрішньом'язового імуноглобуліну людини нормального, схеми використання 10 % біовену, альбуміну, дексаметазону, біциліну. Наведені приклади пацієнтів з різною хронічною коморбідною патологією. З 150 пацієнтів, які отримували вищезазначену профілактику і лікування, не спостерігалось проблем з психікою та з боку серцево-судинної системи, не виявлялось постковідного синдрому. Жодна людина не потрапила в стаціонар на кислородотерапію, ніхто з цих хворих не помер.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; профілактика; лікування; імуноглобулін людини нормальний; 10 % біовен; альбумін; дексаметазон; бициллин.

EXPERIENCE IN THE PREVENTION AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT
OF CORONAVIRUS INFECTION AT THE PREHOSPITAL STAGE

*V. E. Kazmirchuk*¹, *N. V. Denderuk*², *V. F. Orlik*¹ (Kiev, Ukraine)

¹ LLC “Institute of Immunology and Allergology and Rehabilitation”;

² “Center for Primary Health Care No. 2” Dniproviskyi district of Kiev

The paper describes the experience of prevention and treatment of coronavirus infection at the pre-hospital stage. Preventive schemes for the use of intramuscular human immunoglobulin normal, schemes for the use of 10 % bioven, albumin, dexamethasone, bicillin are indicated. Examples of patients with various chronic comorbid pathologies are given. Of the 150 patients who received the above prophylaxis and treatment, there were no mental problems from the cardiovascular system and no postcoid syndrome was observed. Not a single person was admitted to the hospital for oxygen therapy, and no one died.

Key words: coronavirus infection; prevention; treatment; normal human immunoglobulin; 10 % bioven; albumin; dexamethasone; bitsillin.

В. К. КАЗИМИРКО, Л. Н. ИВАНИЦКАЯ, Т. С. СИЛАНТЬЕВА,
А. Г. ДУБКОВА, В. В. КУТОВОЙ (Киев)

МЕХАНИЗМЫ АТЕРОГЕНЕЗА И ЕГО ИНТЕНСИФИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика
<liliyaivanitska@gmail.com>

В статье изложена роль кристаллов холестерина (ХС) в механизме развития во внутренней оболочке артерий воспаления – гранулематоза, индуцированного инородными телами. Мельчайшие кристаллы ХС обнаруживаются уже на ранней стадии атеросклеротического поражения. Они являются фактором инициации и обострения атеросклероза, вызывают повреждение клеток и апоптоз. Образование кристаллов внутри некротических ядер бляшек может приводить к увеличению их объёма и разрыву. Показано, что повреждение поглощёнными кристаллами ХС мембран фаголизосом макрофагов приводит к включению в воспалительный процесс белковых комплексов – инфламмасом, запускающих воспалительный сигнальный каскад и отвечающих за секрецию провоспалительных цитокинов. Инфламмосомы NLRP3 необходимы для процесса атерогенеза: их активизация является связующим звеном между метаболизмом ХС и воспалением с участием макрофагов. В отличие от атеросклероза, ревматоидный артрит (РА) проявляется реакциями гиперчувствительности, аутоиммунным воспалением, иммунокомплексным васкулитом. При сочетании этих заболеваний происходит суммация эффектов провоспалительных цитокинов, увеличение степени выраженности воспаления, усиленное повреждение тканей и прогрессирование атеросклеротического поражения артерий. Ускоренному развитию атеросклероза у больных РА способствует сочетание действия традиционных факторов риска атерогенеза и повреждение стенок (эндотелия) артерий иммунными комплексами, комплементом, нейтрофильными гранулоцитами и лимфоцитами с повышением их проницаемости для липидного фактора. Отложение иммунных комплексов в капиллярах бляшек может приводить к повреждению их стенок, дестабилизации бляшек и развитию острых сердечно-сосудистых событий. Интенсификация накопления липидов и воспаления в бляшках больных РА подтверждается на секции. Патогенетически обоснованными средствами при прогрессировании атеросклероза у больных с РА являются антицитокиновые препараты, в первую очередь, антагонисты ФНО-α и ИЛ-1β. Широко используемым классом препаратов остаются статины: кроме гиполипидемического, иммуномодулирующего и противовоспалительного действия, они влияют на кристаллизацию ХС, растворяют кристаллы и стабилизируют бляшки.

Ключевые слова: атеросклероз; воспаление, вызванное кристаллами холестерина; инфламмосомы; атеросклероз у больных ревматоидным артритом.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространённое из воспалительных ревматологических заболеваний. До 40 % случаев смерти больных с этой патологией вызывают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт [71, 74, 81]. Интенсификация у них атерогенеза с развитием острых сердечно-сосудистых событий требует анализа данной проблемы.

Механизмы индукции воспаления в артериях как составной части атеросклероза. Роль в этом процессе кристаллов холестерина и инфламмасом Хроническое воспаление в артериальной стенке представляет ключевой элемент патогенеза атеросклероза. Воспаление – это реакция живых тканей на местное повреждение. В большой перечень причин воспаления входят *инородные* (чу-

жородные) тела, давление и разрыв ткани [21, 22, 27, 29, 35, 44]. При длительном пребывании инородных тел в тканях вокруг них возникает продуктивная (пролиферативная) макрофагально-лимфоцитарная реакция и процессы организации, инкапсуляции [28, 29, 30]. Не извлечённые инородные тела раздражают окружающие ткани, влияют на течение биологических и репаративных процессов в повреждённой области. Вокруг кристаллов ХС, как инородных в межтучной ткани интимы артерий агентов, развиваются очаги продуктивного воспаления, имеющие вид плотных узелков (гранулём). В артериальной стенке в большом количестве кристаллы ХС образуются в результате воздействия кислых гидролаз на эфиры ХС, образования свободного (неэтерифицированного) ХС, обретающего форму твёрдых кристаллов [2, 7, 8]. Не разрушаемый ферментами лизосом макрофагов (МФ) ХС для межтучной ткани интимы является внеклеточным инородным телом, как в коллоидной, так и в корпускулярной форме. В настоящее время иницирующая роль в воспалении в артериях кристаллов ХС убедительно доказана [34, 42]. Установлено, что опосредующую роль в этом воспалении играют белковые цитоплазматические комплексы – инфламмосомы, участие которых выявлено не только при атеросклерозе, но и при ряде других кристалл-индуцированных патологий. Эти белки генерируются в моноцитах (МЦ) и МФ после повреждения поглощёнными кристаллами их фаголизосом. Инфламмосома представляет собой включающий каспазу-1, Nod-подобный рецептор (NLR) и каспазу-5 мультипротеиновый комплекс, который экспрессируется преимущественно в миелоидных клетках и является компонентом врождённой иммунной системы. Точный состав инфламмосом зависит от конкретного активатора и может способствовать активации воспалительного процесса. Активированная каспаза-1 может приводить к ряду разнородных ответов на начальное воспалительное поражение, включая протеолитическое расщепление таких про-ИЛ, как ИЛ-1 β и ИЛ-18 [63], ингибирование гликолитических ферментов [76], активизацию биосинтеза липидов [48] и секрецию про-ИЛ-1 α [58]. На мышинных моделях атеросклероза показано [46], что ИЛ-1 β и ИЛ-1 α способствуют воспалению в ответ на западную диету. Было также высказано предположение, что клетки в стенке сосуда опосредуют ИЛ-1-зависимые взаимодействия с инфильтрирующими миелоидными клетками, а активность ИЛ-1 способствует воспалительному каскаду [77]. ИЛ-1 может стимулировать пролиферацию клеток неиннервированной мышечной ткани (КНМТ) средней оболочки стенок артерий и фибробластов [39].

Места «зарождения» бляшек (макрофагальных гранулём) характеризуются накоплением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС и инфильтрацией МЦ периферической крови, дифференцирующимися в МФ. Эти клетки врождённой иммунной системы являются главными представителями системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), они активируются большим количеством рецепторов, секретируют множество цитокинов, способствующих воспалению в артериальной стенке [46]. Одним из сильных проатерогенных цитокинов является секретируемый МЦ/МФ ИЛ-1 β . Его уровень в коронарных артериях коррелирует с тяжестью болезни [41], а снижение приводит к ослаблению её развития [60]. ИЛ-1 β способствует секреции многих других цитокинов и хемокинов, индуцирует экспрессию молекул адгезии, эндотелина-1, синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках [50, 55, 85]. Продукция ИЛ-1 β сложно регулируется, например, протеаза каспаза-1 опосредуется в различных иммунных клетках инфламмосомами [63]. Эти белковые комплексы способствуют секреции МФ провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [70]. Наиболее изучена инфламмосома NLRP3, которая активируется различными веществами, включая кристаллические и твёрдые. Подавление рецептора NLRP3 как ключевого компонента в инфламмосоме, полностью устраняет индуцированную кристаллами

секрецию ИЛ-1 β . *Подчеркнём тот факт, что активизация инфламмосы NLRP3 происходит за счёт дестабилизации лизосом: кристаллы, повреждая их мембраны, вызывают утечку катепсина В (лизосомальной протеазы) в цитоплазму.* Ингибирование этого фермента снижает индуцированную кристаллами ХС секрецию ИЛ-1 β .

Активизацию в МФ инфламмосом вызывают и другие кристаллические вещества [40, 63, 51]. Так, рецептор NLRP3 активируется вдыхаемыми частицами при пневмокониозе [40], кристаллами мочевой кислоты [63], асбеста, кремния, кремнезёма и др. Активно поглощая кристаллы ХС, фагоциты сохраняют полученный в виде кристаллов неэтерифицированный ХС в виде клеточного эфира. МФ также накапливают эфиры ХС при инкубации их с кристаллами ХС. Эти кристаллы не только вызывают секрецию ИЛ-1 β МЦ и МФ человека, но и влияют на экспрессию генов, связанных с инфламмосомами. Для активизации инфламмосом, вызванной кристаллами ХС, кроме катепсина В необходим отток из клетки калия (K⁺): ответ ИЛ-1 β на кристаллы устраняется при высоких концентрациях K⁺, что подтверждает участие его оттока в активизации инфламмосом, опосредованной кристаллами ХС. Обнаружено [42], что вызываемый кристаллами ХС разрыв мембраны фаголизосом приводит к перемещению фаголизосомного протеолитического содержимого в цитозоль, на которое инфламмосома NLRP3 реагирует индукцией секреции ИЛ-1 β – проатерогенного провоспалительного цитокина.

Ранее считали, что кристаллы в бляшках появляются после их формирования. Однако с помощью новой микроскопической техники обнаружено [42], что мельчайшие кристаллы ХС присутствуют на ранней стадии атеросклеротического поражения. При этом их появление совпадает с первым появлением воспалительных клеток: отложение кристаллов является ранней причиной воспаления, а не поздним следствием воспаления. Использование комбинации лазерного отражения и флуоресцентной конфокальной микроскопии позволило авторам установить, что уже через 2 нед после начала приема атерогенной диеты в небольших скоплениях субэндотелиальных иммунных клеток появляются многие маленькие кристаллы. Появление кристаллов коррелировало с появлением МФ. Кристаллы были обнаружены не только в некrotических ядрах, но и в субэндотелиальных участках, богатых воспалительными клетками. Они локализованы как внутри, так и снаружи клеток. Таким образом, кристаллы ХС появляются на самих ранних временных точках атерогенеза, вызываемого диетой. Они играют в атерогенезе провоспалительную роль: вызывают повреждение фаголизосом, активизацию инфламмосом и секрецию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β МФ человека. Фагоцитируя кристаллы ХС, человеческие МФ способны их полностью интернализировать. Необходимо отметить, что в запуске активизации NLRP3 в ответ на кристаллы ХС участвуют катепсины как В, так и L. С помощью механизма, опосредованного лизосомными повреждениями и катепсином, кристаллы ХС активируют инфламмосому NLRP3 не только в МФ человека, но и мышей [42]. Полученные авторами данные показывают, что кристаллы ХС запускают NLRP3-инфламмосомную продукцию ИЛ-1 β как in vitro, так и in vivo. Считается, что кристаллизация ХС изменяет механические свойства атеросклеротических поражений, влияет на жёсткость и стабильность липидного пула [34]. Авторами установлено, что ХС при его кристаллизации увеличивается в объёме и может вызвать разрыв бляшки. У людей плотность кристаллов заметно снижается в бляшках, инкубированных со статинами. Бляшки больных, принимавших статины, по сравнению с контрольной группой, имели значительно большее количество растворяющихся кристаллов. Статины уменьшали объём бляшек за счёт изменения кристаллизации ХС и притупления кристаллической структуры

с острым концом, растворения кристаллов в артериях человека *in vivo* и *in vitro*, что обеспечивало стабилизацию бляшек.

Таким образом, кристаллы ХС не являются инертными образованиями: они вызывают сильную воспалительную реакцию и *обнаруживаются в артериях уже на ранних стадиях развития атеросклероза* [34, 42]. *Накапливаясь в стенке сосуда, кристаллы ХС являются фактором инициации и обострения атеросклероза, поскольку могут непосредственно вызывать повреждение клеток и апоптоз. Внутри богатых липидами некротических ядер, характерных для уязвимых гранулём/бляшек, образование кристаллов ХС может приводить не только к увеличению их объёма, но и к разрыву* [42]. Даже минимально модифицированные ЛПНП могут приводить к образованию кристаллов ХС. Они обнаруживаются не только в богатой липидами некротической сердцевине – ядре гранулёмы/бляшки, но и в субэндотелиальных участках как внутри-, так и внеклеточно. Гибель МФ и пенистых клеток может вызываться непосредственно кристаллами ХС, что приводит к высвобождению внутриклеточного содержимого, включая ЛПНП, и к дальнейшему расширению некротического ядра. Воздействие кристаллов на МФ усугубляет локальное повреждение и приводит к развитию уязвимой и нестабильной бляшки. Кристаллы ХС, активируя Nod-подобные рецепторы РЗ инфламмосомы, поддерживают патологический воспалительный ответ в очагах атеросклеротического поражения.

Таким образом, инфламмосомы NLRP3 участвуют в процессе атерогенеза и активируются кристаллами ХС [34, 42], их активизация является связующим звеном между метаболизмом ХС и воспалением с участием МФ [70]. Важно отметить, что подавление гена NLRP3 полностью устраняет индуцированную кристаллами ХС секрецию ИЛ-1 β [42].

Роль в атерогенезе физико-химических процессов

Отложение частиц ЛПНП во внутреннюю оболочку артерий сопровождается *физико-химическими трансформациями* освобождающихся из них капель коллоида: их разложением на составные компоненты и кристаллизацией [2, 3, 7, 8, 17]. Следствием дисколлоидоза и кристаллизации является развитие хронического продуктивного гранулематозного воспаления, главную роль в котором играет прочная углеводородная структура молекулы ХС, неспособность её стероидного ядра подвергаться гидролизу ферментами лизосом МФ, нерастворимость в крови и межтканевой жидкости. Отложению ЛПНП и ХС в межтканевую ткань интимы артерий способствуют *процессы физического* (гемодинамического) *характера*: оно происходит в тех местах, где сосуд испытывает напряжение сдвига, наибольший напор крови – в аорте, сосудах мозга и коронарных артериях, местах ответвлений, бифуркаций, искривлений сосудов. Следствием воздействий физических сил на стенку артерий является очагово-пятнистый характер их поражения. В итоге очаги липидов с кристаллами ХС изолируются соединительной тканью, продуцируемой преимущественно КНМТ средней оболочки артерий, мигрирующими в очаг и пролиферирующими под действием цитокинов и факторов роста, секретируемых активированными в результате незавершенного фагоцитоза ХС МФ. Переполненные эфирами ХС МФ превращаются в «пенистые» клетки (остальные липиды и апопротеины подвергаются гидролизу в их фаголизосомах). Это переполнение приводит к *токсическому эффекту и повреждению* с выходом вне клеток из лизосом протеолитических ферментов и активных форм кислорода (АФК). *Как отмечено ранее, повреждение (разрыв) мембран фаголизосом кристаллами ХС включает в развивающееся воспаление систему инфламмосом.* В результате возникающего продуктивного гранулематозного воспаления формируются гранулёмы (бляшки). Их формирование начинается с момента появления в липидных пятнах (полосках) внеклеточных депозитов кристаллов ХС. Хроническое воспаление

поддерживается продолжающимся поступлением в очаги частиц ЛПНП и клеток крови, сопровождается его периодической активизацией с возможным некрозом гранулём, повреждением их капсул и покрывающего эндотелия, запуском тромботического процесса. Приток клеток в гранулёмы продолжается до тех пор, пока МФ в них активны. Воспаление обостряется, когда в очаг поступают «новые порции» ЛПНП, доставляющие ХС, и «свежие» МЦ/МФ с высокой провоспалительной активностью.

Патологический процесс, совершающийся в стенках артерий, имеет значительное количество аналогов: гранулематозное воспаление в виде гранулематоза инородных тел в организме человека индуцируют кристаллы урата натрия, дигидрата пирофосфата кальция, основного фосфата кальция, цистина, оксалаты моно- и дигидрата кальция, отложения в тканях гомогентезиновой кислоты при охронозе и др. В лёгких оно развивается при силикозе, антракозе, талькозе, бериллиозе, алюминозе и других формах пневмокониоза. В этих случаях в индукции воспаления кристаллами участвуют инфламмосомы. Воспаление вызывают также масла, колоидные растворы липидов, мыл, мукополисахаридов, введение ХС в ткани экспериментальных животных [6]. Н. Н. Аничков [3, 67] отмечал: «каждому патологоанатому известно, сколь мощное развитие фиброзной соединительной ткани вызывает введение различных жиров и масел в соединительную ткань (а также и непосредственно в стенку артерий), причём вещества, вызывающие такую реакцию, подвергаются рассасыванию. Нечто подобное мы имеем и при развитии атеросклеротической болезни, при этом липидные вещества не искусственно вводятся в стенку артерий, а сами проникают в неё с белками плазмы при усиленном холестериновом кормлении, особенно в условиях нарушенного обмена». Обращает на себя внимание идентичность эволюции представлений о механизмах развития атеросклероза и силикоза: существовало по 25 гипотез патогенеза каждого из этих заболеваний, пока не стала ясной роль в их развитии СМФ, МФ, кристаллов, а теперь и инфламмосом. При атеросклерозе МФ реагируют на жидкие и твёрдые кристаллы ХС в артериальной стенке точно так же, как они реагируют на частицы угля и многие минеральные и органические частицы в лёгких и других тканях. В силу незавершенности фагоцитоза частиц МФ активируются и продуцируют ряд факторов роста и цитокинов, привлекающих в очаг воспаления КНМТ из средней оболочки сосуда и другие клетки. В результате вокруг этих инородных тел в интиме артерии формируются изолирующие их воспалительные узелки – гранулёмы. Имеющаяся прямая корреляция между количеством ХС в крови, в его отложениях в артериальных стенках и степенью выраженности продуктивного воспаления и фиброза в них отражает физико-химический характер взаимоотношений между этими процессами. Это подтверждается тем фактом, что чем выше уровень ХС в крови, тем короче латентный период атеросклероза [21]. Изложенная информация показывает, что, вызываемое кристаллами ХС воспаление в артериях при атеросклерозе, – это проявление физико-химического феномена, лишаящего эту болезнь статуса «величайшей загадки современной медицинской науки» (как назвал атеросклероз академик Ю. М. Лопухин [15]). Но выяснение в данном случае причины воспаления в стенках артерий не уменьшает, к сожалению, степени трудности борьбы с этой патологией.

Роль в индукции воспаления в артериальной стенке жидких кристаллов эфиров ХС

ХС «растворим» в плазме крови благодаря присутствию в мицеллах ЛП фосфолипидов (ФЛ) и апопротеинов. В тканях он легко приобретает кристаллическую форму [2, 7, 30, 34, 42]. Мы уже отмечали, что эфиры ХС, находясь внеклеточно в тканях, подвергаются расщеплению кислыми гидролазами с образованием свободных жирных кислот

и «чистого» (или свободного, неэтерифицированного) ХС, принимающего вид кристаллов [2, 7, 30]. Следует отметить, что триглицериды (ТГ) и ФЛ, как инородные тела, также имеют отношение к атерогенезу, поскольку содержатся в частицах ЛПНП и поступают в составе капель коллоида в липидные очаги в интима артерий вместе с ХС. Однако они подвергаются гидролитическому действию ферментов и резорбции. В то же время процесс атерогенеза не может реализоваться без прочного, не расщепляемого циклического стероидного ядра молекулы ХС, его кристаллов. *Необходимо подчеркнуть патогенетически важный факт: внеклеточный ХС для ткани интимы является инородным (чужеродным) телом как в коллоидной физико-химической форме, так и в корпускулярной. Эфиры ХС представляют собой жидкокристаллическое вещество, их молекулы гидрофобные и поэтому глубоко «спрятаны» в частицах ЛПНП.* В лизосомах клеток под воздействием кислой гидролазы (холестеринэстеразы) эфиры ХС, поступающие в процессе эндоцитоза в составе частиц ЛПНП, расщепляются на жирные кислоты и свободный ХС. Из свободной формы ХС под воздействием фермента АХАТ (ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы) вновь образуются эфиры ХС. После разрушения в ткани интимы частиц ЛПНП, не подвергшихся эндоцитозу клетками стенки артерии, эфиры ХС, его свободная форма, кристаллы накапливаются в межклеточном веществе. Потерявшие нативную структуру («модифицированные») частицы ЛПНП и освобожденные из них липиды фагоцитируются МФ, переполняются эфирами ХС и приобретают характерный пенистый вид, который можно наблюдать под микроскопом после фиксации мазков крови этиловым спиртом и их окрашивания. Жидкокристаллическое вещество эфиров ХС состоит из органических молекул – соединений углерода с водородом, кислородом, азотом и другими элементами. В жидких кристаллах совмещены свойства кристалла и жидкости. Их оптические свойства похожи на свойства твердых кристаллов, в которых атомы и молекулы занимают строго определенное место в кристаллической решетке. *Жидкокристаллическое вещество обладает сильным двойным лучепреломлением и в то же время может течь. При нагревании жидкий кристалл превращается в обычную жидкость: сильное повышение температуры влечёт за собой разрушение порядка в ориентации молекул, их хаотическое поступательное и вращательное движение становится преобладающим (учитывая свойство эфиров ХС разжижаться под воздействием повышенной температуры, можно попытаться его использовать для разработки метода их резорбции из крупных гранулём в артериальной стенке).* С точки зрения оценки роли эфиров ХС в индукции воспаления, важно учитывать, что *решетка жидких кристаллов проявляет твердость и упругость, она восстанавливает свои размеры и форму после снятия нагрузки [24]. А твердость и упругость – одно из свойств чужеродных тел, вызывающих в ткани воспаление [22].* Обладая этими свойствами, имея неразрушимое гидролитическими ферментами стероидное ядро молекулы, эфиры ХС оказывают такое же повреждающее действие на соединительную ткань интимы, как и твердые кристаллы свободной формы ХС. Это подтверждается фактом их присутствия в преобладающем количестве в фиброзных гранулём/бляшках. *Продуцируемые КНМТ стенки сосудов компоненты соединительной ткани укрывают, изолируют от окружающей ткани интимы как твердые кристаллы свободного ХС, так и аморфные депозиты эфиров ХС.* Жидкие кристаллы сочетают в себе упорядоченность, характерную для твердого тела, и подвижность, являющуюся свойством жидкости [24]. Их молекулы отличаются способностью к самоорганизации (организации упорядоченных структур). Они высокочувствительны к внешним воздействиям – температуре, посторонним примесям, внешним полям и т. д. К этому следует добавить, что *эфиры ХС ещё хуже растворяются в воде и интерстициальной жидкости, чем свободный ХС.*

Эти и другие факты показывают, что провоспалительное действие кристаллов ХС не специфично: свое атерогенное действие в ткани интимы артерий они выполняют как чужеродные для неё тела. Так, к примеру, известно, что метилцеллюлоза и пектин в виде коллоида, будучи для сосудистой стенки инородными телами, вызывают поражение, напоминающее атеросклероз [17, 25].

Аутоиммунные, иммуно-комплексные процессы в организме больных РА как факторы, определяющие особенности течения у них атеросклероза

РА принадлежит к неорганоспецифическим аутоиммунным заболеваниям [23]. Его этиология остается неясной, патогенез очень сложный. Для этой болезни характерно наибольшее количество проявлений иммунных реакций [4, 14, 18, 19, 23, 32], ведущую роль среди которых играют аутоиммунные. У больных РА определяются аутоантитела класса IgM (преимущественно) к фрагменту Fc аутологичного IgG, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарные антитела. У пациентов обнаруживают также антитела к суставо-специфичным и системным антигенам. В целом иммунные ответы направлены против многих антигенов. Аутоиммунизация возникает в отношении многих органов и тканей, в которых обнаруживаются морфологические изменения, характерные для реакций гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов. Выработке антител благоприятствует нарушение функциональной активности Т-лимфоцитов с активацией Т-хелперов, которые вместе с МФ создают необходимую среду для поддержания процессов повреждения тканей. Поражение сосудов и суставов у больных вызывают преимущественно иммунные комплексы (ИК) [12, 13, 36, 38, 31, 49], обуславливающие многие внесуставные проявления РА. Хотя образование комплексов представляет собой быстрый процесс, при персистенции антигена, что свойственно РА, наблюдается длительное течение заболевания. Характерные для РА ревматоидные узелки являются гранулёмами и образуются в рамках ГЗТ, их скопления наблюдаются в местах образования взаимно связанных аутоантителами нерастворимых комплексов. Это проявление гранулематозного продуктивного воспаления позволяет авторам [29] относить РА к гранулематозным болезням. Аутоантитела к IgG (ревматоидные факторы) связываются в комплексы, которые вызывают острую воспалительную реакцию внутри сустава и совместно с активированными Т-клетками стимулируют деление клеток синовиальной оболочки. Их усиленная пролиферация приводит к образованию патологического паннуса, клетки которого выделяют ИЛ-1, ПГЕ₂, коллагеназу, нейтральную протеазу, АФК и разрушают хрящевую и костную ткань. Хрящи и другие ткани суставов также повреждают лимфоциты непосредственно или с помощью лимфокинов [11]. Их разрушают и ревматоидные узелки/гранулёмы.

Нередко сочетающиеся атеросклероз и РА – это два разных патологических процесса. В первом из них основную роль играет СМФ (*врождённый иммунитет*), во втором – гуморальные и клеточные реакции, аутоиммунные процессы. У больных имеются два типа воспаления: гранулематоз, индуцированный инородными телами [29, 34, 35, 42, 44), и аутоиммунное воспаление, присущее РА. Антитела классов IgG и IgM, образуя комплексы с антигеном, *присоединяют комплемент* [23]. А комплексы *антиген – антитело – комплемент* (ААК), откладываясь в тканях, приводят к развитию выраженного воспаления с инфильтрацией их нейтрофильными гранулоцитами (НГ), нарушением нормальной структуры тканей, проницаемости мембран, развитием некротических процессов. При отложении комплекса антиген-антитело в стенке сосудов наблюдается характерная последовательность событий: комплекс фиксирует комплемент, формируются хемотаксические факторы (С3а, С5а), НГ присоединяются к ААК и их фагоцитируют. Компоненты комплемента хемотаксически привлекают НГ,

к поверхности которых с помощью рецепторов для IgG и C3 прикрепляются ИК. Их поглощение НГ сопровождается высвобождением гидролитических ферментов, вызывающих воспаление и разрушение тканей. Во время дегрануляции НГ выделяют ферменты и другие химические субстанции, поражающие сосудистую стенку: катепсины D и E, эластазу, коллагеназу, серию пептидных медиаторов, активирующих выброс гистамина лейкоцитами (тучными клетками) [23]. В результате повышается проницаемость стенок сосудов. Фактором, повреждающим сосуды и ткани, являются не только ИК, но и сами антитела. Агрессивные (повреждающие) аутоантитела вызывают функциональные и морфологические нарушения в органах и тканях. К механизмам их действия относят: 1) реакцию немедленного типа (образование биологически активных веществ и повреждение клеток); 2) прямое цитотоксическое действие на клетки при посредстве комплемента; 3) действие комплекса аутоантиген-аутоантитело с присоединившимся комплементом; 4) повреждение сосудов (типа феномена Артюса) комплексами аутоантиген-аутоантитело [1, 21]. Наиболее патогенными считаются ИК среднего калибра: они обладают высокой комплементсвязывающей активностью. Повреждающее действие ИК начинается после их субэндотелиального отложения. *Важно отметить, что их отложению, как и отложению частиц ЛПНП, способствуют гемодинамические факторы: расширение артериол, венул, увеличение сосудистой проницаемости, замедление кровотока, наличие сосудистых сплетений, их ветвлений, турбулентное течение крови, высокий удельный кровоток в единицу времени, изменения давления крови в мелких сосудах [9, 38]. И, таким образом, места отложения ИК совпадают с местами отложения ЛПНП, ИК откладываются в капиллярах гранулем/бляшек больных РА.*

Таким образом, взаимодействие антигенов и антител с включением *цепи комплемента* сопровождается выработкой разнообразных биологически активных веществ, повышением проницаемости стенок сосудов с проникновением метаболитов и клеток крови в места расположения ИК. Цитопатогенное действие этих веществ на сосудистую стенку проявляется нарушением эндотелиального барьера и отложением комплексов во внутреннюю оболочку артерий. Нарастание проницаемости сосудистой стенки создаёт условия для инфильтрации её ЛПНП и ХС. Установлено, что в местах повреждения сосудистой стенки ИК у экспериментальных животных (крыс), находящихся на атерогенной диете, липиды откладываются в значительно большем количестве, чем у здоровых особей [75]. Отложение ИК в стенках мелких артерий, включая микрососуды в бляшках, усиливает поступление в них ЛПНП, вызывает повреждение стенок капилляров и может привести к некрозу самих бляшек. Включение комплемента в комплексы антиген-антитело в стенках сосудов малого и среднего калибра сопровождается образованием анафилатоксинов, активизацией хемотаксиса НГ, индукцией фактора мобилизации эозинофильных гранулоцитов, агрегацией тромбоцитов, активизацией коагуляции и калликреин-кининовой системы, нарушением строения и функции мембран клеток эндотелия, их гибелью [37]. Увеличивается адгезивная способность НГ, поддерживается воспалительный процесс. Продукты активизации комплемента усиливают фагоцитарную и переваривающую активность МФ, стимулируют выработку ими лизосомальных ферментов, арахидоновой кислоты, ИЛ-1 [49]. Развитию воспалительной реакции способствует наблюдающаяся вазодилатация. Для иммунокомплексных заболеваний характерны и *внутрисосудистые изменения*: активизация системы свёртывания крови и калликреин-кининовой системы, нарушение микроциркуляции, возникновение сладж- и ДВС-синдромов, диapedез клеточных элементов и др. *Вследствие повышенной сосудистой проницаемости ИК накапливаются как субэндотелиально, так и во внесосудистом*

пространстве, в котором образуются клеточные инфильтраты [9, 38]. В результате фагоцитирования ИК НГ происходит их дегрануляция, выход лизосомальных ферментов и АФК, деструкция коллагена и разрушение базальной мембраны сосуда. За этими процессами следует пролиферативная стадия воспаления, увеличение количества фибробластов (ФБ), новообразование капилляров, развитие вторичного аутоиммунного процесса. Последствием происходящих процессов, прежде всего повышения проницаемости капилляров в бляшках, является интенсификация депонирования в них липидов и воспаления. Повреждение иммунными комплексами стенок капилляров может приводить к их тромбозу, кровоизлиянию, некрозу и дестабилизации бляшек, возникновению острых сердечно-сосудистых событий. Это подтверждается результатами аутопсии: у больных РА преобладают нестабильные бляшки с высоким содержанием липидов и уровнем воспаления [65, 83]. Таким образом, ИК представляют собой агрессивные агенты, повреждающие ткани. Опосредованная ими патологическая реакция – один из универсальных механизмов повреждений, включающихся при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ). Различают [84] три формы морфологических изменений аутоиммунной природы: 1) инвазивно-деструктивную (происходит инвазия, инфильтрация области, содержащей антиген, мононуклеарными клетками, вызывающими деструкцию ткани); 2) сосудисто-некротическую (развивается некротическое поражение мелких сосудов с появлением в их стенке фибриноида и инфильтрации НГ; эти процессы наслаиваются на инвазивно-деструктивную реакцию); 3) массивно-некротическую (с закупоркой мелких сосудов мононуклеарными клетками и компонентами инвазивно-деструктивной реакции, развитием участка инфаркта; выделением мононуклеарными клетками веществ с сосудосуживающей активностью). В целом аутоиммунные болезни сопровождаются развитием воспаления, активизацией МЦ, МФ, НГ, ЛФ, ФБ, эндотелиальных и других клеток с высвобождением ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , интерферона- γ и др. [1, 21]. Проникновение провоспалительных цитокинов в кровоток сопровождается их системным действием, включая проявления ответа острой фазы. Суммарный эффект действия провоспалительных цитокинов при сильной стимуляции становится деструктивным, что проявляется в местном повреждении тканей и стенок сосудов вследствие развития чрезмерно интенсивного воспаления. При сочетании атеросклероза и РА вследствие суммации двух типов воспаления оно является именно таким, что подтверждается обнаружением высоких уровней провоспалительных цитокинов в крови [10]. Наиболее выраженное повреждающее действие на ткани оказывают ФНО- α , обладающий сильным провоспалительным и некротизирующим эффектами, и ИЛ-1 β . И, наоборот, положительный терапевтический эффект при этих двух заболеваниях, как в отдельности, так и при их сочетании, оказывают блокаторы ФНО- α (инфликсимаб, тоцилизумаб и др.). Ингибируя воспаление, они замедляют эволюцию атеросклероза у больных РА, при этом существенно не влияют на уровень липидов в крови [54, 57, 69].

Характерные проявления иммунокомплексного васкулита у больных РА могут локализоваться в любых органах и системах, вызывать тяжелые органические поражения. Высокий процент поражений сердечно-сосудистой системы, как правило, наблюдается у больных с высокой активностью процесса [5, 26]. Они разнообразны и часто протекают без явных клинических симптомов, диагностируются на секции. В целом РА характеризуется хроническим системным воспалительным процессом с поражением многих тканей и органов, но главной составной частью болезни является пролиферативный синовит [20]. Степень тяжести прогрессирующего васкулита у больных с эрозивным РА зависит от размеров и вида пораженных сосудов. Развивающийся артериит, некроз средней

оболочки сосудов приводят к обструкции, периферической нейропатии, язвам, гангрене. *Васкулит с поражением артерий среднего калибра нередко становится причиной развития острой мезентериальной, почечной, коронарной и церебрально-сосудистой окклюзии.* Следствием венулита является пурпура, кожные язвы, инфаркты ногтевого ложа. Воспаление, ревматоидные гранулёмы/узелки, васкулиты встречаются в любых органах, системах, особенно в глазах, легких и сердце. *Узелки имеют классическое строение иммунных гранулём: в их центре под микроскопом можно увидеть зону некроза, окруженную эпителиоидными клетками с примесью иногда гигантских многоядерных клеток, а также многочисленными лимфоцитами и плазматическими клетками [20].* В них имеются признаки васкулита. Их эволюция, как и холестеринавых гранулём/бляшек, заканчивается склерозом, нередко с кальцификацией. В период ремиссии болезни узелки уменьшаются в размере, могут полностью исчезнуть.

При васкулите у больных с РА *наиболее активный процесс наблюдается в артериях малого калибра.* Выраженность изменений в капиллярах связана с активностью воспаления и длительностью болезни, но проницаемость стенок сосудов увеличена даже при небольшой активности патологического процесса, что подтверждено с помощью радиоизотопного метода исследования [5]. При высокой активности отмечаются резкие повреждения сосудистой стенки в виде мукоидного отека и фибриноидных изменений, включая некроз [8]. Стенки мелких сосудов расслаиваются, разрыхляются. При обострении процесса на старые поражения наслаиваются свежие. Сосуды сердца на своем протяжении поражаются в различной степени, в отдельных участках фибриноидное набухание переходит в некроз. Известно [16], что проницаемость стенок (эндотелия) артерий увеличивается под действием ряда факторов: 1) *механического* (повышения давления крови, турбулентности кровотока в местах бифуркаций артерий, тангенциального направления сил, ответственных за взаимодействие эндотелия с пульсовой волной); 2) *химического* (изменения в составе крови в виде *гиперлипопропротеинемии, гиперхолестеринемии*); 3) *иммунологического* (*наличия в кровотоке комплексов антиген-антитело*); 4) *токсического* (действие эндотоксинов). *Любое повреждение сосудистой стенки, в том числе аллергической/иммунное, способствует отложению в ней липидов [75].* У больных РА наблюдается повышение содержания в крови апоВ, отношения апоВ/апоА-1 и снижение уровня апоА-1 и ХС ЛПВП, что авторы [10, 53, 59, 61] связывают с высокой активностью воспаления. Для пациентов с РА характерно поражение атеросклерозом многих сосудов сердца с умеренным их стенозированием [82, 86]. У них преобладают нестабильные бляшки с высокой активностью воспаления и большим количеством липидов [65, 83]. Это позволяет считать, что острые кардиальные события развиваются у больных с РА вследствие повреждения откладывающимися иммунными комплексами стенок капилляров в бляшках с последующей их дестабилизацией, что чаще наблюдается в активную фазу РА, на фоне высокой интенсивности иммунного воспаления. Повышение проницаемости капилляров в бляшках/гранулёмах вследствие отложения ИК в их стенках приводит к усиленному проникновению в них липидов и клеток крови – МЦ/МФ, ЛФ, НГ, что подтверждается результатами аутопсии больных с РА [41]. По данным авторов риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных РА повышен в 2-3 раза [56, 78], инсульта – в 1,5 [54]. Гранулематозное воспаление, вызванное кристаллами ХС, и аутоиммунное вследствие РА сопровождаются усиленной продукцией ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, потенцирующих воспаление и его негативные эффекты, включая атерогенный, а также стимуляцию неоваскуляризации в гранулёмах/бляшках. То, что воспаление, иммуннокомплексный васкулит, повреждающие стенки капилляров в бляшках, повышающие их проницаемость, становятся причиной дестабилизации бляшек, возникнове-

ния ОКС, тромбэмболий, подтверждается фактом снижения риска развития конечных кардиальных точек при угнетении воспаления у больных с РА блокаторами ФНО- α , в частности инфликсимабом [54]. *В целом больные РА с активным иммунокомплексным васкулитом представляют собой категорию лиц с высоким кардиоваскулярным риском.*

Изучение механизмов атерогенеза при аутоиммунных состояниях является сложным: больных лечат иммуносупрессорами, в том числе кортикостероидами, что затрудняет оценку их конкретного влияния на развитие атеросклероза. *Несомненно, что наблюдающееся увеличение смертельных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в популяциях с РА является результатом как воспаления, характерного для самих заболеваний (атеросклероз и РА), так и взаимодействия иммунных и воспалительных процессов с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска.* Антагонисты ФНО- α – инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт используются при РА, контролируют активность заболевания, уменьшают системную фазу воспаления и снижают частоту сердечно-сосудистых событий [47, 52, 64]. В настоящее время внедряются новые подходы к лечению системной красной волчанки (СКВ) с использованием антител и низкомолекулярных ингибиторов, нацеленных на цитокины, их рецепторы и связанные с ними сигнальные механизмы. Авторы [62] полагают, что дальнейшие исследования позволят определить, как повлияет эффект такой терапии на частоту ССЗ у данной популяции пациентов. *Они отмечают, что в сущности все ингибиторы ФНО- α являются иммуносупрессорами, а результаты исследований, полученные на модели ускоренного атеросклероза, показывают, что одной иммуносупрессии, вероятно, будет не достаточно, чтобы остановить прогрессирование атеросклероза у больных с аутоиммунной патологией.* Очевидно, потребуются отказ от воздействия только на отдельные медиаторы, понадобится системное воздействие на цитокины. Статины останутся широко используемым классом препаратов, как для первичной, так и вторичной профилактики ССЗ. Они обладают гиполипидемическим и иммуномодулирующим действием [61, 79]. Их противовоспалительный эффект не зависит от уровня ХС ЛПНП [66, 68, 72, 73]. Так, розувастатин уменьшает частоту основных сердечно-сосудистых событий у больных без гиперлипидемии, но с повышенным уровнем С-реактивного белка [73]. *По данным авторов [33, 34], статины изменяют кристаллизацию ХС, растворяют кристаллы в артериях человека, что приводит к стабилизации бляшек и нацеливание на кристаллы ХС, очевидно, должно стать новой стратегией уменьшения воспаления при атеросклерозе. Статины и ацетилсалициловая кислота (аспирин), являясь растворителями кристаллов ХС, обладая противовоспалительными свойствами, защищают от острого коронарного синдрома. Предстоит изучить, связаны ли клинический эффект от применения этих соединений с воздействием их только на кристаллы ХС или на воспаление в целом.*

Выводы. 1. Локальным проявлением атеросклероза является развитие во внутренней оболочке артерий хронического воспаления – гранулематоза, индуцированного кристаллами ХС. Повреждение фагоцитированными кристаллами ХС мембран фаголизосом МФ приводит к включению в воспалительный процесс цитоплазматических белковых комплексов – инфламмасом, запускающих воспалительный сигнальный каскад и отвечающих за секрецию провоспалительных цитокинов. Инфламмасы NLRP3 активируются кристаллами ХС и их активизация является связующим звеном между метаболизмом ХС и воспалением с участием МЦ/МФ. 2. РА проявляется нарушением клеточного и гуморального иммунитета, аутоиммунным воспалением, иммунокомплексным васкулитом, реакциями гиперчувствительности. При сочетании атеросклероза и РА происходит суммация эффектов провоспалительных цитокинов, увеличе-

ние степени выраженности воспаления, усиленное повреждение тканей и прогрессирование атеросклеротического поражения артерий. Ускоренному развитию атеросклероза у больных РА способствует сочетание действия традиционных факторов риска атерогенеза и повреждения стенок (эндотелия) артерий среднего и малого калибра ИК, комплементом, НГ и лимфоцитами с повышением их проницаемости для липидного фактора. Дополнительное поступление липидов и клеток крови в субэндотелиальные очаги липидов интенсифицирует в них воспаление. Отложение ИК в капиллярах гранулём/бляшек с повреждением их стенок, дестабилизацией этих морфологических образований может становиться причиной развития острых сердечно-сосудистых событий. 3. Иммунопатогенез воспаления при Ат и РА не одинаков. Общими для этих заболеваний являются биологические эффекты ключевых провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, продуцируемых МФ. Патогенетически обоснованными терапевтическими и профилактическими средствами при прогрессировании атеросклероза у больных РА являются антицитокиновые препараты, в первую очередь, антагонисты ФНО- α и ИЛ-1 β . Широко используемым классом препаратов для первичной и вторичной профилактики ССЗ остаются статины, обладающие гиполипидемическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Они также изменяют кристаллизацию ХС, растворяют кристаллы и стабилизируют гранулёмы/бляшки.

Конфликта интересов нет.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Адо А. Д.* Аутоаллергические реакции // *Общая аллергология: Руководство для врачей.* – М.: Медицина, 1978. – С.413–428.
2. *Аничков Н. Н.* Сосуды // *Частная патологическая анатомия.* – Вып. 2. Сердце и сосуды. – М.; Л.: Медгиз, 1947. – 350 с.
3. *Аничков Н. Н.* О начальных стадиях развития атеросклероза артерий // *Соврем. пробл. кардиологии.* – М.: Медицина, 1961. – С. 7–19.
4. *Болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов // Внутренние болезни.* – В 10 кн. / Пер. с англ.; под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа др. – М.: Медицина, 1996. – Кн. 7. – С. 338–529.
5. *Ганджа И. М., Сахарчук В. М.* Коллагеновые болезни. – К.: Вища шк., 1978. – 216 с.
6. *Гаршин В. Г., Большакова М. М., Осинская В. В.* Об изменениях, вызываемых рентгеновскими лучами в воспалительных очагах // *Вопр. рентгенологии.* – 1935. – № 14. – С. 371.
7. *Давыдовский И. В.* Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. – М.: Медгиз, 1958. – 689 с.
8. *Зербино Д. Д.* Васкулиты и ангиопатии. – К.: Здоровья, 1977. – С. 72–77.
9. *Иммунорекорекция в пульмонологии /* Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
1. *Адо А. Д.* Autoallergicheskie reakcii // *Obshchaya allergologiya: Rukovodstvo dlya vrachej.* – М.: Medicina, 1978. – P.413–428.
2. *Anichkov N. N.* Sosudy // *Chastnaya patologicheskaya anatomiya.* – Vyp. 2. Serdce i sosudy. – М.; L.: Medgiz, 1947. – 350 p.
3. *Anichkov N. N.* O nachal'nyh stadiyah razvitiya ateroskleroza arterij // *Sovrem. probl. kardiologii.* – М.: Medicina, 1961. – P. 7–19.
4. *Bolezni immunnoj sistemy, soedinitel'noj tkani i sustavov // Vnutrennie bolezni.* – V 10 kn. / Per. s angl.; pod red. E. Braunval'da, K. Dzh. Issel'bahera, R. G. Petersdorfa dr. – М.: Medicina, 1996. – Kn. 7. – P. 338–529.
5. *Gandzha I. M., Saharchuk V. M.* Kollagenovye bolezni. – K.: Vishcha shk., 1978. – 216 p.
6. *Garshin V. G., Bol'shakova M. M., Osinskaya V. V.* Ob izmeneniyah, vyzyvamyh rentgenovskimi luchami v vospalitel'nyh ochagah // *Vopr. rentgenologii.* – 1935. – № 14. – P. 371.
7. *Davydovskij I. V.* Patologicheskaya anatomiya i patogenez boleznej cheloveka. – М.: Medgiz, 1958. – 689 p.
8. *Zerbino D. D.* Vaskulity i angiopatii. – К.: Zdorov'ya, 1977. – P. 72–77.
9. *Immunokorrekcija v pul'monologii /* Pod red. A. G. Chuchalina. – М.: Medicina, 1989. – 256 p.

10. Коваленко В. Н., Гарміш О. О., Талаєва Т. В., Третяк І. В. Особливості проатерогенних порушень у хворих із системними ревматичними захворюваннями // Укр. ревматол. журн. – 2020. – Вип. 79, № 1. – С. 4–12.
11. Коен С. (Cohen S.), Йошида Т. (Yoshida T.). Реакции, опосредованные лимфокинами // Механизмы иммунопатологии / Под ред. С. Коена, П. А. Уорда, Р. Т. Мак-Класки. – М.: Медицина, 1983. – С. 62–84.
12. Кохрейн С. Г. (Cochrane C.G.). Повреждение тканей иммунными комплексами // Механизмы иммунопатологии / Под ред. С. Коена, П. А. Уорда, Р. Т. Мак-Класки. – М.: Медицина, 1983. – С. 40–62.
13. Лавлей Т. Д. (Lawley T. J.), Фрэнк М. М. (Frank M. M.). Иммунокомплексные болезни // Внутренние болезни. – В 10 кн. / Пер. с англ.; под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина, 1986. – Кн. 7. – С. 398–407.
14. Липски П. Е. (Lipsky P. E.) Ревматоидный артрит // Внутренние болезни. – В 10 кн. / Пер. с англ.; под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина, 1986. – Кн. 7. – С. 419–432.
15. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз // Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты. – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
16. Музил Я. Основы биохимии патологических процессов / Пер. с чеш. – М.: Медицина, 1985. – 432 с.
17. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. – М.: Медгиз, 1965. – 640 с.
18. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР, 2008. – 376 с.
19. Носсел Г. Антитела и иммунитет / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1973. – 275 с.
20. Пальцев М. А., Аничков А. М. Патологическая анатомия. – В 2 т. – М.: Медицина, 2001. – Т. 2. – С. 426–431.
21. Патологическая физиология / Под ред. А. Д. Адо, М. А. Адо, В. И. Пыцкого, Г. В. Порядина, Ю. А. Владимирова. – М.: Триада Х, 2002. – 616 с.
22. Патологическая физиология / Под ред. А. И. Березняковой. – Винница: Нова Книга, 2008. – 328 с.
23. Петров Р. В. Иммунология. – М.: Медицина, 1986. – 368 с.
10. Kovalenko V. N., Garmish O. O., Talaeva T. V., Tretyak I. V. Osoblivosti proaterogennih porushen' u hvorih iz sistemnimi revmaticnimi zahvoryuvannyami // Ukr. revmatol. zhurn. – 2020. – Vip. 79, № 1. – P. 4–12.
11. Cohen S., Yoshida T. Reakcii, oposredovannye limfokinami // Mekhanizmy immunopatologii / Pod red. S. Koena, P. A. Uorda, R. T. Mak-Klaski. – M.: Medicina, 1983. – P. 62–84.
12. Cochrane C. G. Povrezhdenie tkanej immunnymi kompleksami // Mekhanizmy immunopatologii / Pod red. S. Koena, P. A. Uorda, R. T. Mak-Klaski. – M.: Medicina, 1983. – P. 40–62.
13. Lawley T. J., Frank M. M. Immunokompleksnye bolezni // Vnutrennie bolezni. – V 10 kn. / Per. s angl.; pod red. E. Braunval'da, K. Dzh. Issel'bahera, R. G. Petersdorfa i dr. – M.: Medicina, 1986. – Kn. 7. – P. 398–407.
14. Lipsky P. E. Revmatoidnyj artrit // Vnutrennie bolezni. – V 10 kn. / Per. s angl.; pod red. E. Braunval'da, K. Dzh. Issel'bahera, R. G. Petersdorfa i dr. – M.: Medicina, 1986. – Kn. 7. – P. 419–432.
15. Lopuhin Yu. M., Archakov A. I., Vladimirov Yu. A., Kogan E. M. Holesterinoz // Holesterin biomembran. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty. – M.: Medicina, 1983. – 352 p.
16. Musil Ya. Osnovy biohimii patologicheskikh processov / Per. s chesh. – M.: Medicina, 1985. – 432 p.
17. Myasnikov A. L. Gipertonicheskaya bolezni' i ateroskleroz. – M.: Medgiz, 1965. – 640 p.
18. Nikulin B. A. Ocenka i korrekciya immunogo statusa. – M.: GEOTAR, 2008. – 376 p.
19. Nossel G. Antitela i immunitet / Per. s angl. – M.: Medicina, 1973. – 275 p.
20. Pal'cev M. A., Anichkov A. M. Patologicheskaya anatomiya. – V 2 t. – M.: Medicina, 2001. – T. 2. – P. 426–431.
21. Patologicheskaya fiziologiya / Pod red. A. D. Ado, M. A. Ado, V. I. Pyskogo, G. V. Poryadina, Yu. A. Vladimirova. – M.: Triada H, 2002. – 616 p.
22. Patologicheskaya fiziologiya / Pod red. A. I. Bereznyakovej. – Vinnica: Nova Kniga, 2008. – 328 p.
23. Petrov R. V. Immunologiya. – M.: Medicina, 1986. – 368 p.

24. Пикин С. А., Блинов Л. М. Жидкие кристаллы / Под ред. Л. Г. Асламазова. – М.: Наука, 1982. – 208 с.
25. Плоц М. Коронарная болезнь / Пер. с англ. – М.: Иностранная литература, 1961. – 417 с.
26. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морин, 2001. – 272 с.
27. Серов В. В., Пауков В. С. Воспаление. – М.: Медицина, 1955. – 640 с.
28. Струков А. И., Движков П. П. Много- томное руководство по патологической анатомии. – В 2 т. – М.: Гос. Изд-во мед. литературы, 1964. – Т. 1. – С. 385–387.
29. Струков А. И., Кауфман О. Я. Грануле- матозное воспаление и гранулематоз- ные болезни. – М.: Медицина, 1989. – 176 с.
30. Струков А. И., Серов В. В. Патологічна анатомія. – Х.: Факт, 1999. – 864 с.
31. Холл К. Л. (Hall C. L.), Колвин Р. Б. (Colvin R. B.), Мак-Класки Р. Т. (McClus- key R. T.). Иммунокомплексные болезни человека // Механизмы иммунопатоло- гии / Под ред. С. Коена, П. А. Уорда, Р. Т. Мак-Класки. – М.: Медицина, 1983. – С. 230–278.
32. Цвейфлер П. Д. (Zvaifler N. J.), Грин- берг П. Д. (Greenberg P. D.). Иммунопато- логия ревматоидного артрита // Механи- змы иммунопатологии / Под ред. С. Коена, П. А. Уорда, Р. Т. Мак-Класки. – М.: Ме- дицина, 1983. – С. 279–305.
33. Abela G. S., Vedre A., Janoudi A. et al. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107. – P. 1710–1717.
34. Abela G. S. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation // J. Clin. Lipidol. – 2010. – N 4. – P. 156–64.
35. Adams D. O. The Biology of the granuloma. Pathology of granuloma / Ed. H. Joachim. – New York, 1983. – P. 1–20.
36. Biesecker G. Biology of disease. Membrane attack complement as a pathologic mediator // Lab. Invest. – 1983. – Vol. 49. – N3. – P. 237–249.
37. Boyle M. D., Borson T. Tissue damage caused by the direct and indirect action of complement // Reticulo-endothelium system Compr. Treature. Immunopathol. – New York – London, 1983. – Vol. 4. – P. 43–76.
38. Devulder B., Plouvier B., Wottre P. et al. Les maladies a immuns-complexes circulant (Phy- siopathologie, nosologie, traitement) // Lille Med. – 1978. – Vol. 23. – N2. – P. 123–129.
39. Dinarello C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 2095–147.
40. Dostert C., Petrilli V., Van Bruggen R., Steele C., Mossman B. T., et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica // Science. – 2008. – Vol. 320 (5876). – P. 674–677.
41. Douglas K. M., Pace A. V., Treharne G. J. et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 348–353.
42. Duester P., Kono H., Rayner K. J., et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 1357–61.
43. Dumas M. E., Barton R. H., Toye A., et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2006. – Vol. 103. – P. 12511–6.
24. Pikin S. A., Blinov L. M. Zhidkie kristally / Pod red. L. G. Aslamazova. – M.: Nauka, 1982. – 208 p.
25. Ploc M. Koronarnaya bolezni' / Per. s angl. – M.: Inostrannaya literatura, 1961. – 417 p.
26. Revmatoidnyj artrit. Diagnostika i leche- nie / Pod red. V. N. Kovalenko. – K.: Mori- on, 2001. – 272 p.
27. Serov V. V., Paukov V. S. Vospalenie. – M.: Medicina, 1955. – 640 p.
28. Strukov A. I., Dvizhkov P. P. Mnogotom- noe rukovodstvo po patologicheskoy ana- tomii. – V 2 t. – M.: Gos. Izd-vo med. lite- ratury, 1964. – T. 1. – P. 385–387.
29. Strukov A. I., Kaufman O. Ya. Granulema- toznoe vospalenie i granulematoznye bo- lezni. – M.: Medicina, 1989. – 176 p.
30. Strukov A. I., Scrov V. V. Patologichna ana- tomiya. – H.: Fakt, 1999. – 864 p.
31. Hall C. L., Colvin R. B., McCluskey R. T. Immunokompleksnye bolezni cheloveka // Mekhanizmy immunopatologii / Pod red. S. Koena, P. A. Uorda, R. T. Mak-Klaski. – M.: Medicina, 1983. – P. 230–278.
32. Zvaifler N. J., Greenberg P. D. Immunopa- tologiya revmatoidnogo artrita // Mekha- nizmy immunopatologii / Pod red. S. Koe- na, P. A. Uorda, R. T. Mak-Klaski. – M.: Medicina, 1983. – P. 279–305.

44. *Epstein W.L.* Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous diseases / Ed. D.L., Boros T. Yochida. – New York, 1980. – P.133–148.
45. *Galea J., Armstrong J., Gadsdon P., Holden H., Francis S.E., et al.* Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol. 16 (8). – P. 1000–1006.
46. *Galkina E., Ley K.* Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 165–97.
47. *Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Sanchez-Andrade A., et al.* Short-term adalimumab therapy improves endo-thelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 309–12.
48. *Gurcel L., Abrami L., Girardin S., Tschopp J., van der Goot F.G.* Caspase-1 activation of lipid metabolic pathways in response to bacterial poreforming toxins promotes cell survival // *Cell.* – 2006. – Vol. 126. – P. 1135–45.
49. *Hartung H.P., Hadding U.* Synthesis of complement by macrophages and modulation of their function through complement activation // *Spr. Sem. Immunopath.* – 1983. – Vol. 6. – №4. – P. 283–326.
50. *Herman W.H., Holcomb J.M., Hricik D.E., Simonson M.S.* Interleukin-1 beta induces endothelin-1 gene by multiple mechanisms // *Transplant. Proc.* – 1999. – Vol. 31(1–2). – P. 1412–1413.
51. *Hornung V., Bauernfeind F., Halle A., Samstad E.O., Kono H., et al.* Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization // *Nat. Immunol.* – 2008. – Vol. 9(8). – P. 847–856.
52. *Hurlimann D., Forster A., Noll G., et al.* Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2184–2187.
53. *Inoue T., Yaguchi I., Ucida T. et al.* Clinical significance of the antibody against oxidized low-density lipoprotein in acute myocardial infarction // *Cardiology.* – 2000. – Vol. 98. – P. 13–17.
54. *Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al.* Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1213–1218.
55. *Kanno K., Hirata Y., Imai T., Marumo F.* Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin in vascular smooth muscle cells // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 22(1). – P. 34–39.
56. *Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R. et al.* Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2710–2738.
57. *Kawashiri S.Y., Kawakami A., Yamasaki S. et al.* Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 451–456.
58. *Keller M., Ruegg A., Werner S., Beer H.D.* Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion // *Cell.* – 2008. – Vol. 132. – P. 818–31.
59. *Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al.* Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host // *J. Lipid Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1169–1196.
60. *Kirii H., Niwa T., Yamada Y., Wada H., Saito K., et al.* Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23(4). – P. 656–660.
61. *Klingenberg R., Hansson G.K.* Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2838–2844.
62. *Lopez-Pedraza C., Aguirre M.A., Barbarroja N., Cuadrado M.J.* Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2010. – P. 607–684.
63. *Martinon F., Burns K., Tschopp J.* The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta // *Mol. Cell.* – 2002. – Vol. 10. – P. 417–26.
64. *McKellar G.E., McCarey D.W., Sattar N., McInnes I.B.* Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 410–7.
65. *Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Panoulas V.F. et al.* Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2009 – Vol. 16. – P. 188–194.
66. *Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S., et al.* Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 281–8.

67. *Netzky M.G., Clarkson Th.B.* Pros. Soc. // *Exper. Biol. and Med.* – 1958. – Vol. 98. – P. 773–774.
68. *Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al.* Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 29–38
69. *Pollono E.N., Lopez-Olivo M.A., Lopez J.A. et al.* A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 947–955.
70. *Rajamaki K., Lappalainen J., Oorni K., et al.* Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5. – P. 117-165.
71. *Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al.* Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61. – P. 1580–1585.
72. *Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., et al.* C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 20–8.
73. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–207.
74. *Roman M.J., Moeller E., Davis A. et al.* Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. – P. 249–256.
75. *Scebat L. et al.* Цит. по: Ганджа И.М., Мягкая И.П., Сахарчук В.М. и др. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Под ред. И.М. Ганджи. – К.: Здоровье, 1985. – 280 с.
76. *Shao W., Yeretssian G., Doiron K., Hussain S.N., Saleh M.* The caspase-1 digestome identifies the glycolysis pathway as a target during infection and septic shock // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 36321–9.
77. *Shemesh S., Kamari Y., Shaish A., et al.* Interleukin-1 receptor type-1 in non-hematopoietic cells is the target for the pro-atherogenic effects of interleukin-1 in apoE-deficient mice // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 222. – P. 329–36.
78. *Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al.* Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1920–1925.
79. *Steffens S., Mach F.* Drug insight: immunomodulatory effects of statins– potential benefits for renal patients? // *Nat. Clin. Pract. Neph.* – 2006. – Vol. 2. – P. 378–87.
80. *Stutz A., Golenbock D.T., Latz E.* Inflammasomes: too big to miss // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 3502–11.
81. *Symmons D.P., Gabriel S.E.* Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 399–408.
82. *Toutouzas K., Sfikakis P.P., Karanasos A. et al.* Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: hypothesis-generating insights from a cross-sectional study // *Rheumatology.* – 2013. – Vol. 52. – P. 76–80.
83. *Tyrell P.N., Beyene J., Feldman B.M.* Rheumatic disease and carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1014–1026.
84. *Waksman B.H.* The local reaction of cellular hypersensitivity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1964. – Vol. 116. – P. 1045.
85. *Wang X., Feuerstein G.Z., Gu J.L., Lysko P.G., Yue T.L.* Interleukin-1 beta induces expression of adhesion molecules in human vascular smooth muscle cells and enhances adhesion of leukocytes to smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* – 1995. – Vol. 115(1). – P. 89–98.
86. *Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al.* Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 984–991.
87. *Yamin T. T., Ayala J. M., Miller D. K.* Activation of the native 45-kDa precursor form of interleukin-1-converting enzyme // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 3273–3282.

МЕХАНІЗМИ АТЕРОГЕНЕЗУ ТА ЙОГО ІНТЕНСИФІКАЦІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

В. К. Казимирко, Л. М. Іваніцька, Т. С. Сілантьєва, А. Г. Дубкова, В. В. Кутовий (Київ)

В статті викладена роль кристалів холестерину (ХС) в механізмі розвитку у внутрішній оболонці артерій запалення – гранулематозу, індукованого чужорідними тілами. Найдрібніші кристали ХС виявляються вже в ранніх атеросклеротичних ураженнях. Вони є фактором

ініціації і загострення атеросклерозу, викликають пошкодження клітин і апоптоз. Утворення кристалів в середині некротичних ядер бляшок може призводити до збільшення їх об'єму та до розриву. Показано, що пошкодження поглинутими кристалами ХС мембран фаголізосом макрофагів призводить до включення в запальний процес білкових комплексів – інфламасом, які запускають запальний сигнальний каскад і відповідають за секрецію прозапальних цитокінів. Інфламасоми NLRP3 необхідні для процесу атерогенезу: їх активізація є сполучною ланкою між метаболізмом ХС і запаленням за участю макрофагів. На відміну від атеросклерозу, ревматоїдний артрит (РА) проявляється порушенням клітинного та гуморального імунітету, аутоімунним запаленням, імунокомплексним васкулітом. При поєднанні цих захворювань відбувається сумація ефектів прозапальних цитокінів, збільшення інтенсивності запалення, посилене пошкодження тканин і прогресування атеросклеротичного ураження артерій. Прискореному розвитку атеросклерозу у хворих на РА сприяє поєднання дії традиційних факторів ризику атерогенезу і пошкодження стінок (ендотелію) артерій імунними комплексами, комплементом, нейтрофільними гранулоцитами і лімфоцитами з підвищенням їх проникності для ліпідного фактора. Відкладення імунних комплексів в капілярах бляшок може призводити до пошкодження їх стінок, дестабілізації цих утворень і розвитку гострих серцево-судинних подій. Наявність інтенсифікації накопичення ліпідів і запалення в бляшках хворих на РА підтверджується на секції. Патогенетично обґрунтованими засобами при прогресуванні атеросклерозу у хворих на РА є антицитокінові препарати, в першу чергу, антагоністи ФНО- α і ІЛ-1 β . Широко використовуваним класом препаратів залишаються статини, які крім гіполіпідемічної, імуномодуючої та протизапальної дії, впливають на кристалізацію ХС, розчиняють кристали та стабілізують бляшки.

Ключові слова: атеросклероз; запалення, викликане кристалами холестерину; інфламасоми; атеросклероз у хворих на ревматоїдний артрит.

MECHANISMS OF ATHEROGENESIS AND ITS INTENSIFICATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V. K. Kazymyrko, L. N. Ivanitska T. S., Silantyeva, A. G. Dubkova, V. V. Kutovoy (Kyiv, Ukraine)

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The article describes the role of cholesterol crystals (CS) in the mechanisms of development in the inner lining of arteries of inflammation – granulomatosis, induced by foreign bodies. The smallest CS crystals are found already in early atherosclerotic lesions. They are a factor in the initiation and exacerbation of atherosclerosis (At), cause cell damage and apoptosis. The formation of crystals within the necrotic nuclei of plaques can lead to an increase in their volume and to rupture. It has been shown that damage to the membranes of macrophages phagolysosomes by absorbed CS crystals leads to the inclusion of protein complexes – inflammasomes – in the inflammatory process, which trigger the inflammatory signaling cascade and are responsible for the secretion of pro-inflammatory cytokines. Inflammasomes NLRP3 are necessary for the process of atherogenesis; their activation is a link between the metabolism of cholesterol and inflammation involving macrophages. Unlike At, RA is manifested by autoimmune inflammation and immunocomplex vasculitis. When these diseases are combined, the effects of proinflammatory cytokines add up, an increase in the severity of inflammation, increased tissue damage and progression of atherosclerotic arterial lesions. The accelerated development of At in RA patients is facilitated by a combination of the action of traditional risk factors for atherogenesis and damage to the walls (endothelium) of arteries by immune complexes, complement, neutrophils and lymphocytes with an increase in their permeability to the lipid factor. The deposition of immune complexes in the capillaries of plaques leads to damage to their walls, destabilization of plaques and the development of acute cardiovascular events. The intensification of lipid accumulation and inflammation in the plaques of RA patients is confirmed in the section. Anticytokine drugs, primarily TNF- α and IL-1 β antagonists, are pathogenetically substantiated agents for the progression of At in patients with RA. Statins remain a widely used class of drugs. They, in addition to hypolipidemic, immunomodulatory and anti-inflammatory effects, affect the crystallization of cholesterol, dissolve crystals and stabilize plaques.

Key words: atherosclerosis; inflammation caused by cholesterol crystals; inflammasomes; atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis.

T. V. BOGDAN, V. O. ONISHCHENKO, V. V. BOGDAN,
O. V. SAVCHENKO (Kyiv, Ukraine)

THE EFFECT OF L-ARGININE ON THE BALANCE OF ESSENTIAL AMINO ACIDS IN PLASMA OF THE PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Bogomolets National Medical University <taviza@mail.ua>

Background. *Despite the significant achievements of clinical medicine in the prevention, diagnosis and treatment of coronary heart disease, the levels of morbidity, disability and mortality among the population of Ukraine from this pathology remain consistently high. The purpose.* *To improve the treatment of patients with stable angina by studying the effect of L-arginine on the balance of essential amino acids in blood plasma. Material and methods.* *It was examined 67 patients with stable angina. They were divided into two groups: group I patients received antianginal basic therapy, group II patients received basic antianginal therapy and L-arginine. The amino acid spectrum of patients' blood plasma was studied by ion-exchange liquid column chromatography, using an automatic amino acid analyzer T-339 Microtechna (Czech Republic, Prague). Results and discussion.* *In patients with stable angina who received basic therapy and L-arginine, in contrast to patients who received only basic therapy, plasma levels of arginine became normalized, which probably contributes to the synthesis of NO. The level of valine, leucine and isoleucine, which provide the synthesis of acyl-CoA and succinyl-CoA, became also normalized. Conclusion.* *Administration of L-arginine to patients with stable angina together with antianginal therapy helps to correct plasma amino acid imbalances, which is likely to effectively affect the course of the disease and prognosis.*

Key words: stable angina; amino acid; L-arginine; basic therapy.

Background. Despite the significant achievements of clinical medicine in the prevention, diagnosis and treatment of coronary heart disease (CHD), the incidence, disability and mortality among the population of Ukraine from this pathology remains consistently high [2]. Scientists are constantly studying the possible connection in the pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease, while substantiating the possibility of drug correction of these changes. Over the last decade, knowledge has been gained about the metabolism of amino acids (AC) in blood plasma under conditions of myocardial ischemia and its ectopic activity [1, 7]. Drugs based on AC have been developed and the effectiveness of their use in patients with cardiovascular pathology has been demonstrated [4, 10, 12]. Many studies have been devoted to the healing properties of L-arginine [1].

Previous studies have revealed AC imbalance in blood plasma in patients with coronary heart disease compared to healthy individuals, as well as differences in the amino acid spectrum (ACS) of blood plasma in patients with stable and unstable coronary heart disease [3, 5]. It determines the feasibility of studying the effect of L-arginine on the ACS of blood plasma in patients with stable angina (SA).

The purpose. To improve the treatment of patients with stable angina by studying the effect of L-arginine on the balance of essential amino acids in blood plasma.

Material and methods. The effect of L-arginine on ACS in blood plasma of patients with SA was analyzed. We examined 67 patients with SA aged 58 to 75 years (mean age – 67.2 years ± 5.2 years), which were divided into two groups:

group I – 33 patients received basic therapy, including bisoprolol, enalapril, atorvastatin, acetylsalicylic acid, isosorbide dinitrate, group II – 35 patients received bisoprolol, enalapril, atorvastatin, acetylsalicylic acid, isosorbide dinitrate and L-arginine infusion. Examination of patients was performed at the beginning of treatment and after 20 days. The control group (CG) included 20 clinically healthy individuals aged 50–60 years (mean age – 55.6 years \pm 4.8 years).

Determination of AKS of blood plasma of patients was performed by ion-exchange liquid-column chromatography on an automatic amino acid analyzer T-339 by Microtechna (Czech Republic, Prague) at the OV Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Essential amino acids: arginine, valine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine, phenylalanine were identified in blood plasma.

Results and discussion. The results of the study are shown in tables 1 and 2. It should be noted that in patients of group I after treatment significantly decreased the total level of essential amino acids by 34.8 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ compared with values before treatment. In patients of group II at the end of observation, the level of essential amino acids in blood plasma significantly increased compared with pre-treatment by 20.3 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$.

Table 1. The effect of basic therapy on the spectrum of essential amino acids of blood plasma in patients with stable angina, $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ ($M \pm m$)

Indicator	CG ($n = 20$)	Before treatment ($n = 34$)	After treatment ($n = 35$)
Lysine	21,98 \pm 1,50	21,51 \pm 1,90	14,28 \pm 1,00*#
Histidine	10,51 \pm 1,28	8,66 \pm 0,20*	4,61 \pm 0,09*#
Arginine	8,34 \pm 0,35	6,49 \pm 0,09*	1,19 \pm 0,06*#
Threonine	17,40 \pm 1,37	9,64 \pm 1,46*	5,97 \pm 0,45*#
Valine	29,03 \pm 2,42	14,58 \pm 0,4*	10,0 \pm 0,06*#
Methionine	3,43 \pm 0,07	2,61 \pm 0,05	1,64 \pm 0,02*#
Isoleucine	7,25 \pm 0,42	4,64 \pm 0,04*	2,38 \pm 0,06*#
Leucine	14,34 \pm 1,26	9,06 \pm 0,08*	6,25 \pm 0,08*#
Phenylalanine	8,46 \pm 0,35	6,79 \pm 0,07*	5,7 \pm 0,07*
Sum	377,25 \pm 13,4	83,98 \pm 3,48*	52,02 \pm 1,89

*Significant difference with respect to the control group.

#Significant difference in treatment.

Table 2. The effect of basic therapy, including L-arginine, on the spectrum of essential amino acids of blood plasma in patients with stable angina, $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ ($M \pm m$)

Indicator	CG ($n = 20$)	Before treatment ($n = 33$)	After treatment ($n = 33$)
Lysine	21,98 \pm 1,50	21,51 \pm 1,90	22,78 \pm 1,20
Histidine	10,51 \pm 1,28	8,86 \pm 0,10*	6,89 \pm 0,05*#
Arginine	8,34 \pm 0,35	6,75 \pm 0,50*	9,25 \pm 0,06#
Threonine	17,40 \pm 1,37	9,85 \pm 1,35*	13,846 \pm 1,05*#
Valine	29,03 \pm 2,42	14,4 \pm 0,7*	24,44 \pm 1,30*#
Methionine	3,43 \pm 0,07	3,61 \pm 0,07	2,098 \pm 0,05*#
Isoleucine	7,25 \pm 0,42	5,32 \pm 0,05*	7,96 \pm 0,08*
Leucine	14,34 \pm 1,26	9,57 \pm 0,09*	13,77 \pm 0,60*
Phenylalanine	8,46 \pm 0,35	6,58 \pm 0,09	5,74 \pm 0,09*
Sum	377,25 \pm 13,40	291,69 \pm 7,50*	332,268 \pm 9,600*#

*Significant difference with respect to the control group.

#Significant difference in treatment.

A significant reduction in arginine levels by 5.3 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ was found in patients with SA who were receiving basic therapy. This fact may indicate the activation of intracellular metabolism of this AC, as well as increased synthesis of its derivatives, in particular NO, which affects the aggregation and adhesive capacity of platelets. As a result, the ability to thrombosis is reduced and the vascular reactivity of atherosclerotic arteries is reduced, which contributes to the formation of collagen in the walls of blood vessels. In patients treated with L-arginine, arginine levels were significantly increased compared to pre-treatment by 2.5 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ and normalized.

Thus, the additional intake of arginine in the human body allows to maintain its level in blood plasma, and, consequently, to create conditions for the synthesis of NO, an important compound with antiatherogenic properties (table 1, 2).

In patients with SA under the influence of basic therapy in the blood plasma showed a significant decrease in lysine content – by 7.23 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$. In patients with SA receiving antianginal therapy and L-arginine, lysine levels did not change significantly. Lysine forms bonds between transaminases and pyridoxal phosphate, as it contains two amino groups: one affects the peptide bond with transaminase proteins, the other preserves the reserves and integrity of pyridoxal phosphate. Lysine is involved in the formation of collagen, strengthening the vascular wall, in the formation of carnitine, promotes the utilization of fatty acids for the energy potential of cells and the preservation of the body's immune reactivity [7]. Therefore, with such therapy, a sufficient (normal level) of this AC is maintained in the blood plasma, which ensures the normal course of the above reactions. In patients with SA on the background of treatment there was a significant decrease in the level of valine by 4.59 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$, isoleucine – by 2.26 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ and leucine – by 2.8 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$. In patients with SA treated with L-arginine, the level of valine significantly increased by 10.1 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$, isoleucine – by 2.64 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ and normalized compared to CG, the level of leucine increased by 4.2 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$.

Valine, leucine and isoleucine – Branched chain amino acids (BCAA), protein [9]. In the first stage of catabolism, the same enzyme catalyzes the transamination of all three ACs with the formation of the corresponding branched α -keto acids, which are subsequently subjected to oxidative decarboxylation, resulting in the formation of acyl-CoA and succinyl-CoA. BCAAs are characterized by a tonic effect on the heart, which has been proven in both animals and humans [10]. BCAAs have been shown to promote mitochondrial biogenesis in the myocardium and other muscles, preventing oxidative stress, increasing physical endurance, and thus prolonging life (in a rat experiment) [11].

Thus, a decrease in the levels of valine, isoleucine and leucine may indirectly indicate an increase in the synthesis of acyl-CoA and succinyl-CoA – compounds that enter the Krebs cycle. Therefore, myocardial ischemia increases the catabolism of valine, leucine and isoleucine, and the addition of L-arginine to antianginal therapy provides a depot of these ACs.

In patients with SA under the influence of basic therapy there was a significant decrease in histidine – by 4.05 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$, and in patients receiving basic therapy and L-arginine, the level of this AC was significantly reduced by only 1.97 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$. In addition, a significant difference in the level of this AC in patients of groups I and II at the end of treatment by 2.28 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$. Histidine has a vasodilating effect, normalizes blood lipid composition, is one of the most important regulators of blood clotting [6]. Histidine is formed from histidine, which, among other actions, helps to lower blood pressure, dilates blood vessels.

Decreased plasma histidine levels in patients with SA after treatment may indirectly indicate improved glycoprotein and C-protein, important regulators of blood

clotting, and therefore a reduced risk of thrombosis. Thus, in patients with stable coronary heart disease there is increased catabolism of histidine. Treatment involving L-arginine to some extent compensates for the cost of this AC.

In patients with SA under the influence of basic therapy, a significant decrease in the level of threonine in the blood plasma – by 3.67 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$. In patients of group II, the level of this AC significantly increased compared to pre-treatment by 3.21 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$, but remained significantly lower than with CG by 3.56 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$. Threonine is involved in the synthesis of glycine and serine, which strengthen ligaments and muscles, including the myocardium [7]. Along with methionine is involved in the breakdown of fats and fatty acids [8]. Decreased threonine levels in patients with SA after antianginal therapy may indicate a decrease in energy levels and increased use for the synthesis of glycine and serine. Therefore, the addition of L-arginine to the treatment of patients with SA contributes to a compensatory increase in threonine levels.

Analyzing the results of the study, it is seen that in patients of groups I and II there are unidirectional changes in the level of methionine in blood plasma during treatment. The level of this AC is significantly reduced after therapy by 0.97 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ and 1.5 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$, respectively. In addition, the indicators of essential amino acids in both groups after treatment did not differ significantly.

In patients with SA of the two groups receiving basic therapy and basic therapy with L-arginine, no significant differences in the level of phenylalanine in blood plasma after treatment.

Thus, the appointment of L-arginine on the background of basic antianginal therapy in patients with SA has a positive effect on the spectrum of essential amino acids in blood plasma.

Conclusions. 1. In patients with stable angina who received basic therapy and L-arginine, in contrast to patients who received only basic therapy, blood plasma levels of arginine were normalized, which promotes the synthesis of NO. 2. Against the background of basic therapy and L-arginine in patients with stable angina, in contrast to patients receiving only basic therapy, the level of lysine in blood plasma was maintained at normal levels, which contributes to the physiological course of metabolic transformations of this AC. 3. In patients with SA receiving basic therapy and L-arginine, in contrast to patients receiving only basic therapy, plasma levels of valine, leucine and isoleucine were normalized, which promotes the synthesis of acyl-CoA and succinyl-CoA. 4. On the background of basic therapy and L-arginine in patients with stable angina, compensatory replenishment and maintenance of intravascular histidine levels with enhanced intracellular metabolism, as evidenced by a significant decrease in the level of this amino acid in patients with stable angina who received only antianginal therapy. 5. Against the background of basic therapy and L-arginine in patients with stable angina significantly increased the level of threonine, which is involved in the synthesis of the amino acids serine and glycine.

Conflict of interests. Authors declare no competing interests.

References

1. Богдан Т. В., Лизогуб В. Г. Метаболізм амінокислот при міокардіальній ішемії: Монографія. – К.: ДІА, 2016. – 207 с.
1. Bogdan T. V., Lizogub V. G. Metabolizm aminokislot pri miokardial'nij ishemii: Monografiya. – K.: DIA, 2016. – 207 p.
2. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 45–52.
2. Gandzyuk V. A. Analiz zahvoryuvanosti na ishemichnu hvorobu sercya v Ukraїni // Ukr. kardiol. zhurn. – 2014. – № 3. – P. 45–52.
3. Завальська Т. В. Незамінні амінокислоти сироватки крові у хворих на стабільну
3. Zaval's'ka T. V. Nezaminni aminokisloti sirovatki krovi u hvorih na stabil'nu ta ne-

- та нестабільну стенокардію // Доп. НАН України. – 2015. – № 5. – С. 173–177.
4. Крaсненкова Т. П., Евсеенко А. С., Кувшинова Н. А. Эффективность применения глицина в экспериментальной модели острой ишемии миокарда // Мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 70–73.
 5. Лизогуб В. Г., Завальська Т. В., Богдан В. В., Жорніченко Д. М. Замінні амінокислоти плазми крові у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію // Доп. НАН України. – 2015. – № 6. – С. 167–174.
 6. Северин Е. С. Биохимия: Учеб. для вузов. – М.: Гектармедиа, 2003. – 779 с.
 7. Синькеев М. С., Скворцов Ю. И., Богданова Т. М., Скворцов К. Ю. Аминокислоты крови в патогенезе и клинике ишемической болезни сердца // Междунар. журн. приклад. и фундамент. исследований. – 2014. – № 11. – С. 480–484.
 8. Шевченко В. П. Клиническая диетология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 256 с.
 9. Chotechuan N., Azzout-Mamiche D., Bos C. mTOR, AMPK, and GCN2 coordinate the adaptation of hepatic energy metabolic pathways in response to protein intake in the rat // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 297. – P. 1313–1323.
 10. Mitrega K., Zorniak M., Varghese B. Beneficial effects of L-leucine and L-valine on arrhythmias, hemodynamics and myocardial morphology in rats // Pharm. Research. – 2011. – Vol. 64, N 9. – P. 218–225.
 11. Valerio A., D'Antona G., Niosoli E. Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: an evolutionary perspective // Aging. – 2011. – Vol. 3, N 5. – P. 464–478.
 12. Yang Q., Yang J., Wu G. et al. Effects of taurine on myocardial cGmp/cAMP ratio, antioxidant ability and ultrastructure in cardiac hypertrophy rats induced by isoproterenol // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – Vol. 776. – P. 217–229.
- stabil'nu stenokardiyu // Dop. NAN Ukraini. – 2015. – № 5. – P. 173–177.
4. Krasnenkova T. P., Evseenko A. S., Kuvshinova N. A. Effektivnost' primeneniya glicina v eksperimental'noj modeli ostroj ishemii miokarda // Med. zhurn. – 2014. – № 2. – P. 70–73.
 5. Lizogub V. G., Zaval's'ka T. V., Bogdan V. V., Zhornichenko D. M. Zaminni aminokisloti plazmi krovi u hvorih na stabil'nu ta nestabil'nu stenokardiyu // Dop. NAN Ukraini. – 2015. – № 6. – P. 167–174.
 6. Severin E. S. Biohimiya: Ucheb. dlya vuzov. – M.: Gektarmedia, 2003. – 779 p.
 7. Sin'keev M. S., Skvorcov Yu. I., Bogdanova T. M., Skvorcov K. Yu. Aminokisloty krovi v patogeneze i klinike ishemicheskoy bolezni serdca // Mezhdunar. zhurn. priklad. i fundament. issledovaniy. – 2014. – № 11. – P. 480–484.
 8. Shevchenko V. P. Klinicheskaya dietologiya. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 256 p.

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА БАЛАНС НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Т. В. Богдан, В. О. Оніщенко, В. В. Богдан, О. В. Савченко (Київ)

Не дивлячись на вагомий досягнення клінічної медицини в профілактиці, діагностиці та лікуванні ішемічної хвороби серця, рівень захворюваності, інвалідності та смертності серед населення України від цієї патології залишається неухильно високими. Дослідження виконано з метою оптимізувати лікування хворих на стабільну стенокардію (СС) шляхом вивчення впливу L-аргініну на баланс незамінних амінокислот плазми крові. Обстежено 67 хворих на стабільну стенокардію, яких розподілено на дві групи: I – хворі отримували антиангінальну базисну терапію; II – хворі отримували базисну антиангінальну терапію і L-аргінін. Визначення амінокислотного спектру плазми крові хворих проводили методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії на автоматичному аналізаторі амінокислот Т-339 виробництва «Мікротехна» (Чехія, Прага). У хворих на СС, що отримували базисну терапію і L-аргінін, на відміну від хворих, що отримували тільки базисну терапію, в плазмі крові рівень аргініну нормалізувався, що, ймовірно, сприяє синтезу NO. Також нормалізувався рівень валіну, лейцину і ізолейцину, які забезпечують синтез ацил-КоА та сукциніл-КоА. Отже, додавання до антиангінальної терапії хворих на СС L-аргініну сприяє корекції порушень балансу амінокислот плазми крові, що ефективно впливає на перебіг захворювання та його прогноз.

Ключові слова: стабільна стенокардія; амінокислота; L-аргінін; базисна терапія.

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА БАЛАНС
НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

*Т. В. Богдан, В. А. Онищенко,
В. В. Богдан, А. В. Савченко (Киев)*

Несмотря на значительные достижения клинической медицины в профилактике, диагностике и лечении ишемической болезни сердца, уровень заболеваемости, инвалидности и смертности населения Украины от этой патологии остаётся высоким. Исследования выполнены с целью оптимизации лечения больных стабильной стенокардией (СС) путём изучения влияния L-аргинина на баланс незаменимых аминокислот плазмы крови. Обследовано 67 больных СС, которых разделили на две группы: I – больные, получавшие антиангинальную базисную терапию; II – больные, получавшие базисную антиангинальную терапию и L-аргинин. Определение аминокислотного спектра плазмы крови больных проводили методом ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии на автоматическом анализаторе аминокислот Т-339 производства «Микротехна» (Чехия, Прага). У больных СС, получавших базисную терапию и L-аргинин, в отличие от больных, получавших только базисную терапию, в плазме крови уровень аргинина нормализовался, вероятно, за счёт синтеза NO. Также нормализовался уровень валина, лейцина и изолейцина, обеспечивающих синтез ацил-КоА и сукцинил-КоА. Таким образом, добавление к антиангинальной терапии больных СС L-аргинина способствует коррекции нарушения баланса аминокислот плазмы крови, что эффективно влияет на течение заболевания и его прогноз.

Ключевые слова: стабильная стенокардия; аминокислота L-аргинин; базисная терапия.

С. М. ДРОГОВОЗ¹, Л. Б. ИВАНЦЫК¹, Ю. В. СТОЛЕТОВ¹, А. Л. ШТРОБЛЯ²,
А. В. КОНОНЕНКО¹, Е. В. ДРОГОВОЗ³ (Харьков, Ужгород)

ВОЗМОЖНОСТИ КАРБОКСИТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

¹ Национальный фармацевтический университет, Харьков; ² Ужгородский национальный университет; ³ Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина <alecinkai@gmail.com>

***Цель исследования** – проанализировать механизмы действия и фармакодинамики карбокситерапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС). **Материалы и методы.** Анализ отечественного и зарубежного опыта применения карбокситерапии при заболеваниях ССС. **Результаты и обсуждение.** В механизм действия карбокситерапии заложен принцип введения диоксида углерода (СО₂) в организм больного, благодаря которому можно устранить многие патологические нарушения. Ингаляционное и неингаляционное введение СО₂ используется в лечебных целях многие десятилетия. Эмпирическое (off label – вне инструкции) применение данной терапии со временем приобрело широкую клиническую доказательную базу. Имеется большое количество клинических доказательств эффективного применения карбокситерапии при многих патологических состояниях, в том числе и при заболеваниях ССС. Доказано, что введённый в организм СО₂ свободно проникает через мембраны клеток и оказывает антигипоксический, вазодилатирующий, гипотензивный, антиоксидантный, антиангинальный, противовоспалительный, спазмолитический и другие положительные эффекты. Следовательно, карбокситерапия способствует комплексу фармакологических эффектов, характерных традиционным антиангинальным, гипотензивным, спазмолитическим, анальгетическим и другим препаратам, широко применяемым при лечении заболеваний ССС. **Выводы.** Анализ отечественного и зарубежного опыта карбокситерапии показывает, что эффекты СО₂ при заболевании ССС достигаются за счёт улучшения оксигенации и микроциркуляции, антиангинального, противовоспалительного, гипотензивного, спазмолитического, антиоксидантного и болеутоляющего эффектов данного газа. Карбокситерапия является альтернативным, перспективным и безопасным методом лечения заболеваний ССС.*

Ключевые слова: заболевания сердечно-сосудистой системы; карбокситерапия (СО₂); механизм действия, фармакологические эффекты и применение карбокситерапии в кардиологии.

Поиск новых альтернативных методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) остаётся актуальной проблемой фармакотерапии. Подобной альтернативой в настоящее время может стать карбокситерапия. В механизме её действия заложен принцип восполнения дефицита в организме диоксида углерода (СО₂), благодаря которому возможно устранить многие патологические нарушения, связанные с гипоксией, ишемией, спазмом, воспалением, болью и оксидативным стрессом [1, 5]. Инвазивное и неинвазивное введение в организм СО₂ используется в лечебных целях ни одно десятилетие. Сначала данная терапия осуществлялась эмпирически, затем этот опыт приобрёл широкую клиническую доказательную базу. Имеется большое количество экспериментальных и клинических научных работ с доказательствами применения карбокситерапии во многих областях медицины, в том числе и при заболеваниях ССС. СО₂, введённый в организм, свободно проходит через мембраны клеток и, благодаря комплексу биохимических и функциональных

изменений, оказывает антигипоксический, вазодилатирующий, антиангинальный, антиоксидантный, спазмолитический, противовоспалительный, анальгезирующий и другие положительные эффекты [2].

Цель исследования – проанализировать этиотропные и патогенетические возможности карбокситерапии при заболеваниях органов ССС.

Материалы и методы. Анализ отечественного и зарубежного опыта применения карбокситерапии при заболеваниях ССС.

Результаты и их обсуждение. В фармакотерапевтической основе карбокситерапии заложен принцип введения в организм диоксида углерода (CO_2), благодаря чему можно устранить многие патологические нарушения в организме больного. Ингаляционное или неингаляционное введение в организм CO_2 используется в лечебных целях многие десятилетия.

Антиишемический эффект карбокситерапии связан с «эффектом Вериге-Бора», вследствие которого после введения CO_2 происходит высвобождение O_2 из гемоглобина в тканях, что вызывает сдвиг вправо кислородно-гемоглобиновой (O_2 -Hb) кривой диссоциации, ответственной за снижение рН в тканях, повышение парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$) и скорости кровотока в сосудах [5]. Эти эффекты карбокситерапии были подтверждены с помощью видеозаписи при внутривенной микроскопии подкожной клетчатки после введения CO_2 . Так, введение CO_2 в подкожную клетчатку вызывает локальную гиперкапнию тканей, которая способствует сосудорасширяющему эффекту, стимуляции неоангиогенеза (появлению новых капилляров), улучшению периферического кровообращения, перфузии и оксигенации тканей [4]. Вазодилатация при карбокситерапии также связана с прямым действием CO_2 на ангиорецепторы и высвобождением вазоактивных соединений: гистамина, ацетилхолина, серотонина и кининов. Данное действие CO_2 приводит к расширению коронарных сосудов, брадикардии, снижению артериального давления (АД) и улучшению трофики тканей [5]. Поэтому CO_2 -ванны традиционно применяются для лечения пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), особенно связанной с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), так как CO_2 оказывает положительное влияние на функциональное состояние ССС, значительно снижая периферическое сосудистое сопротивление, что способствует гипотензивному и антиишемическому эффекту [2].

В экспериментальных исследованиях также доказано положительное влияние CO_2 -водяной ванны на кровоток в ишемизированной конечности крыс. Ишемию задней конечности крыс индуцировали окклюзией бедренной артерии в течение 2 нед. Затем данную конечность погружали в CO_2 -ванну при температуре 37°C в течение 4 нед на 20 мин каждый день в течение 5 дней в неделю. Пиковый, минимальный и средний кровоток в ишемизированной скелетной мышце крыс под воздействием CO_2 -терапии заметно увеличивался [19]. Эти изменения были связаны с увеличением ангиогенеза в мышцах, а также сопровождалось снижением вызванного ишемией повышенного уровня малонового диальдегида. Другие экспериментальные исследования продемонстрировали, что погружение ишемизированной конечности в воду, обогащённую CO_2 , вызывает NO-зависимое увеличение коллатеральной перфузии крови [12, 20].

В экспериментальных исследованиях также было установлено улучшение функции миокарда крыс под воздействием сухих CO_2 -ванн после моделирования инфаркта миокарда (ИМ), который у крыс воспроизводили путём перевязки коронарной артерии. Для этого тело крысы с ИМ от подмышечных впадин герметично заворачивали в полиэтиленовый пакет, который затем заполняли CO_2 . Данная процедура осуществлялась в течение 30 мин ежедневно 7 дней. Показатели при ИМ и окислительного стресса были значительно

меньше у крыс, леченных CO_2 , чем у крыс с ИМ без лечения. Через 7 дней после вызванного ИМ у крыс, леченных CO_2 , на 25 % были лучшими функциональные показатели левого желудочка, чем у нелеченые. Кроме того, у крыс, леченных CO_2 , были значительно ниже показатели, связанные с воспалением и фиброзом [24].

Таким образом, в экспериментальных исследованиях доказано, что карбокситерапия может быть потенциально полезной при ИМ и ишемии. Эти оригинальные исследования не только продемонстрировали кардиозащитное и антиоксидантное действие CO_2 , но и предоставили экспериментальные модели для изучения CO_2 -защитного действия при ишемии и гипоксии. В последующих сообщениях о кардиопротективном и антигипоксическом эффекте CO_2 , показано, что CO_2 может повысить толерантность тканей к острой ишемии и гипоксии. Кроме того, доказано, что CO_2 улучшает ремоделирование сердца после ИМ и ускоряет процесс ангиогенеза при заболеваниях периферических артерий [16, 17].

В клинических условиях было подтверждено, что ингаляция CO_2 оказывает кардиозащитное действие при ИМ: уменьшаются маркёры воспаления и фиброза (мРНК и $\text{TGF-}\beta_1$). В частности, $\text{TGF-}\beta_1$ является цитокином, который участвует в развитии тканевого фиброза в различных органах, в том числе и в миокарде. Кроме того, доказано, что экспрессия мРНК и $\text{TGF-}\beta_1$ увеличивается в миокарде у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, а также при ГБ и ИМ [15]. Следовательно, $\text{TGF-}\beta_1$ и мРНК могут быть фармакологической мишенью для воздействия CO_2 при карбокситерапии. Однако до сих пор не ясно, могут ли предварительные (профилактические) ингаляции CO_2 защитить кардиомиоциты от ишемического и гипоксического повреждения, так как вышеуказанные исследования продемонстрировали только возможное лечебное действие CO_2 на модели ишемии миокарда. До настоящего времени также не установлено, какие кардио- и ангиозащитные механизмы CO_2 являются ключевыми.

Известно, что эндотелиальный миорелаксирующий фактор NO является ключевой сосудорасширяющей молекулой, которая не только регулирует тонус сосудов, но и обладает антиоксидантным, противовоспалительным и антиагрегантным свойствами [7, 11]. Продукция NO тесно связана с активизацией молекул изоферментов (NOS) – синтазы оксида азота, которые, в свою очередь, способствуют образованию NO и являются показателем функции эндотелиальных клеток сосудов [8, 10]. Также изоферменты NOS способствуют ангиогенезу и подавлению процесса фиброза в миокарде при дисфункции сердца и повышенном АД [22]. Экспериментально и клинически доказано, что ингаляции CO_2 усиливают активизацию NOS, а повышенная активность этих изоферментов приводит к улучшению функции миокарда и сосудов [5, 6].

В свою очередь асимметричный диметиларгинин (АДМА) является ингибитором эндогенной NOS синтазы. Повышение концентрации АДМА (маркёра окислительного стресса) в плазме крови наблюдается у пациентов с классическими ССЗ, а также при наличии факторов риска: ГБ, сахарного диабета, ожирения. Установлены соотношения показателей риска неблагоприятных факторов ССЗ с повышенным значением АДМА, а также выраженная корреляция между повышенным уровнем АДМА и ранними маркёрами эндотелиальной дисфункции [23]. АДМА способен не только влиять на эндотелиальную дисфункцию, но и разобщает перенос электронов между NOS и L-аргинином [21]. Достоверная прогностическая ценность CO_2 в оценке риска ССЗ была подтверждена систематическим анализом значений АДМА у больных с ССЗ. Результаты этих исследований позволяют предположить, что профилактические ингаляции CO_2 могут предотвратить ИМ и другие ССЗ. Анализ результатов

вышеприведённых работ показывает, что ингаляции CO_2 могут оказывать антиишемическое действие за счёт активизации NOS при одновременном подавлении окислительного стресса и понижении уровня АДМА, что приводит к уменьшению размера зоны инфаркта.

Бальнеотерапия в источниках, содержащих высокую концентрацию CO_2 , в качестве СПА-терапии уже давно применяется для лечения различных заболеваний, в том числе ССЗ. Данное кардиопротекторное действие CO_2 зависит, прежде всего, от эффектов вазодилатации, оксигенации тканей, неоангиогенеза, вызванных CO_2 , который диффундирует из минеральной воды в организме больного через кожу [2, 9].

Следовательно, в клинической практике доказано, что купание в обогащенной CO_2 воде может быть полезным терапевтическим методом для пациентов с ССЗ. Однако система купания в воде, искусственно обогащённой CO_2 , многим больным недоступна для ремоделирования сердца после ИМ и уменьшения размера инфаркта из-за высокой стоимости установки аналогичных ванн и сложности их содержания, тогда как карбокситерапия – это простой и абсолютно безопасный метод, который позволяет закрепить лечебный эффект в течение длительного времени [5].

ГБ – самое распространённое в мире хроническое заболевание ССС [5]. Несмотря на современные знания и обширные клинические и экспериментальные исследования, причины ГБ остаются неизвестны примерно в 95 % всех случаев. Существует много факторов, которые по отдельности или в комбинации могут увеличить риск развития первичной ГБ [18]. Патологические механизмы, способствующие повышению АД, являются сложными и многообразными, включают воспаление, ригидность, кальцификацию и атеросклероз сосудов, а также снижение процессов вазодилатации, оксигенации, увеличение вазоконстрикции и потерю эластичности эндотелия [14]. Окислительный стресс, вызванный избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) и понижением уровня NO, угнетает систему антиоксидантной защиты в органах ССС. Повышенная продукция АФК и/или ослабленные механизмы антиоксидантной защиты способствуют повреждению эндотелия и клеток неисчерченной мышечной ткани сосудов, что в итоге приводит к прогрессирующей дисфункции сосудов. Аналогичные нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза, характеризующиеся сниженной биодоступностью NO и повышенной продукцией АФК, вызывают эндотелиальную дисфункцию и часто отмечается у пациентов с ГБ [15].

Кроме того, с годами сосуды и сердце претерпевают возрастные и патологические изменения, поэтому они не способны обеспечить периферические ткани необходимым количеством кислорода, за счёт чего в тканях возникает гипоксия и ишемия. Чтобы приостановить эти процессы, в первую очередь, необходимо обеспечить ткани кислородом. Инвазивная (под- и внутрикожное введение CO_2) и неинвазивная (ванны) карбокситерапия направлены именно на решение этой проблемы. Применение карбокситерапии при заболеваниях органов ССС способствует расширению капилляров и мелких артерии, улучшению кровообращения и оксигенации органов, в том числе сердца, и повышению его устойчивости к физическим нагрузкам [1].

На тонус сосудов CO_2 действует последовательно, но в противоположных направлениях: во-первых, CO_2 , прямо и рефлекторно возбуждая сосудодвигательный центр через хеморецепторы, повышает АД; во-вторых, CO_2 возбуждая п. vagus, снижает АД, оказывая прямое сосудорасширяющее действие. В результате происходит перераспределение крови в организме с расширением периферических сосудов, нормализуется венозный отток, расширяются коронарные сосуды, улучшается кровоснабжение миокарда, повышается минутный

объём крови. Кроме того, CO_2 , угнетая ангиотензин-превращающий фермент, усиливает компенсаторную активизацию синтеза депрессорного простагландина Е, брадикинина, дофамина, что способствует восстановлению системной гемодинамики [2].

Использование CO_2 для контрастной ангиографии свидетельствует о безопасности этого газа: он не вызывает образование тромбов [13]. CO_2 можно использовать при внутрисосудистых болюсных инъекциях до 100 мл и непрерывных инъекциях от 20 до 30 мл без побочных реакций [5].

Следовательно, учитывая данные фармакологических и клинических особенностей действия CO_2 на сосуды и сердце и его безопасность, карбокситерапия является дополнительным и альтернативным методом в комплексном лечении заболеваний ССС, например, стенокардии; ИМ в фазе выздоровления (для улучшения коронарного кровотока, устранения ишемии и гипоксии, нормализации процессов метаболизма в миокарде); при пороках сердца; ГБ I–II стадии вне криза; симптоматическая АГ; нейроциркуляторная дистония по гипотензивному, кардиальному, аритмическому или смешанному типу; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; тромбофлебит в стадии ремиссии; телеангиэктазия (сосудистые звёздочки); синдром Рейно и Бюргера; эндартериит; лимфатический или венозный отёк; атеросклероз [13]. Увеличивая скорость лимфатического дренажа, карбокситерапия обеспечивает положительные результаты при лимфедеме (состояние, сопровождающееся нарастающим отёком мягких тканей) [3].

Карбокситерапия при венозной или лимфатической недостаточности стимулирует артериальную, венозную и лимфатическую микроциркуляцию при органической или функциональной артериопатии и микроагниопатии: CO_2 , вводимый инвазивно, мгновенно вызывает расширение сосудов и усиливает местное кровообращение, в 3 раза и более повышая концентрацию кислорода в тканях [5]. В ангиологии и флебологии карбокситерапия считается одной из эффективных лечебных процедур для устранения или облегчения симптомов варикозной болезни, при хронической венозной недостаточности, трофических язвах различного происхождения (диабетических, ишемических), функциональных и органических поражениях сосудов (ишемии) нижних конечностей, акроцианозе, периферических окклюзионных артериальных заболеваниях, а также при осложнениях ССС, возникающих вследствие сахарного диабета [20–22]. Однако для широкого клинического применения карбокситерапии при ССЗ необходимы дальнейшие исследования, чтобы адекватно изучить более точные (биохимические и клинические) кардио- и ангиозащитные механизмы, лежащие в основе влияния CO_2 на функции миокарда и сосудов [9].

Выводы. Анализ экспериментальных и клинических данных литературы о возможности применения карбокситерапии при заболеваниях ССС позволяет сделать следующие выводы: 1. Карбокситерапия может выступать дополнительным, эффективным и безопасным терапевтическим методом в комплексном лечении ССЗ, направленным на саморегуляцию и восстановление гомеостаза. 2. Эффект карбокситерапии достигается в основном путем улучшения оксигенации, неоангиогенеза, микроциркуляции (на уровне артериол, прекапиллярных сосудов), стимуляции репаративных и метаболических процессов. 3. Кардио- и ангиопротекторное действие карбокситерапии обеспечивается антиишемическим, антигипоксическим, антиангинальным, противовоспалительным, антиоксидантным, гипотензивным, спазмолитическим и болеутоляющим эффектами CO_2 . 4. Клиническое применение карбокситерапии для лечения заболеваний ССС требует проведения дальнейшего доклинического и клинического изучения с целью оптимизации её как метода фармакотерапии.

Конфликта интересов нет.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Дроговоз С. М. Карбокситерапия: механизмы, эффекты, применения: Справочник. – Харьков: Титул, 2019. – 192 с.
2. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Зупанец М. В. и др. Карбокситерапия – альтернатива традиционной фармакотерапии // Клини. фармакология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 2–17.
3. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Зупанец М. В. и др. Уникальность фармакотерапевтических возможностей углекислого газа (карбокситерапии) // Рац. фармакотерапия. – 2016. – Т. 38, № 1. – С. 37–39.
4. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В. и др. Механизм действия карбокситерапии // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2016. – Т. 51, № 6. – С. 12–20.
5. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В. и др. Фармакологическое обоснование карбокситерапии (СО₂-терапии) // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2017. – Т. 52, № 1. – С. 73–78.
6. Зав'ялова О. Р. Застосування вуглекислого газу в медичній реабілітації // Медична гідрологія і реабілітація. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 72–83.
7. Иванкин Б. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.
8. Кузнецова В. Л., Соловьёва А. Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 24–29.
9. Львова Н. В., Тупицина Л. Л., Бадалов Н. Г. и др. Влияние углекислотных ванн, различающихся по общим уровням минерализации, на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы пациентов с гипертонической болезнью, связанной с ишемической болезнью сердца // Вопр. курортол. физиотер. лек. физ. культ. – 2013. – Т. 6. – С. 14–17.
10. Манухана Е. Б., Дауни Х. Ф., Маклет Р. Т. и др. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестн. РАНН. – 2007. – № 2. – С. 25–27.
11. Соловьёва А. Г., Кузнецова В. Л., Перетягин С. П. и др. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления // Вестн. Рос. воен.-мед. akad. – 2016. – Т. 53, № 1. – С. 228–233.
1. Drogovoz S. M. Karboksiterapiya: mekhanizmy, efekty, primeneniya: Spravochnik. – Har'kov: Titul, 2019. – 192 p.
2. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Zupanec M. V. i dr. Karboksiterapiya – al'ternativa tradicijnoj farmakoterapii // Klin. farmakologiya. – 2016. – T. 20, № 1. – P. 2–17.
3. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Zupanec M. V. i dr. Unikal'nost' farmakoterapevticheskix vozmozhnostej uglekislogo gaza (karboksiterapii) // Rac. farmakoterapiya. – 2016. – T. 38, № 1. – P. 37–39.
4. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Kononenko A. V. i dr. Mekhanizm dejstviya karboksiterapii // Farmakologiya i lekarstvennaya toksikologiya. – 2016. – T. 51, № 6. – P. 12–20.
5. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Kononenko A. V. i dr. Farmakologicheskoe obosnovanie karboksiterapii (SO₂-terapii) // Farmakologiya i lekarstvennaya toksikologiya. – 2017. – T. 52, № 1. – P. 73–78.
6. Zav'yalova O. R. Zastosuvannya vuglekislogo gazu v medichnij rehabilitacii // Medichna gidrologiya i rehabilitaciya. – 2011. – T. 9, № 1. – P. 72–83.
7. Ivankin B. T., Drapkina O. M. Klinicheskoe znachenie oksida azota i belkov teplovogo shoka. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 376 p.
8. Kuznecova V. L., Solov'yova A. G. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy dejstviya // Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – № 4. – P. 24–29.
9. L'vova N. V., Tupicina L. L., Badalov N. G. i dr. Vliyanie uglekislotnyh vann, razlichayushchihsya po obshchim urovnjam mineralizacii, na funkcional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoj sistemy pacientov s gipertonicheskoj boleznju, svyazanoj s ishemicheskoj boleznju serdca // Vopr. kurortol. fizioter. lek. fiz. kul't. – 2013. – T. 6. – P. 14–17.
10. Manuhana E. B., Dauni H. F., Maklet R. T. i dr. Zashchitnye i povrezhdayushchie efekty periodicheskoj gipoksii: rol' oksida azota // Vestn. RANN. – 2007. – № 2. – P. 25–27.
11. Solov'yova A. G., Kuznecova V. L., Peretyagin S. P. i dr. Rol' oksida azota v processah svobodnoradikal'nogo okisleniya // Vestn. Ros. voen.-med. akad. – 2016. – T. 53, № 1. – P. 228–233.

12. Akahane S., Sakai Y., Uekha T. et al. The use of percutaneous carbon dioxide accelerates the recovery of muscle injury in rats // *Int. Orthop.* – 2017. – Vol. 41, N 5. – P. 1007–1015. – doi: 10.1007/s00264-017-3417-2.
13. Cho K. J. Carbon dioxide angiography: Scientific principles and practice // *J. Vasc. Specialist. Int.* – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 67–80. – doi: 10.5758/vsi.2015.31.3.67.
14. Criado E., Upchurch G., Young K. et al. Endovascular restoration of aortic aneurysm using carbon dioxide angiography in patients with renal failure // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 55, N 6. – P. 1570–1575. – doi: 10.1016/j.jvs.2011.11.1.142.
15. Lankhorst S., Kappers M., Esch J. et al. Arterial hypertension with inhibition of vascular endothelial growth factor: focus on nitric oxide, endothelin-1 and oxidative stress // *Antioxidant redox signal.* – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 135–145. – doi: 10.1089/ars.2013.5244.
16. Nemeth B., Kiss I., Aytay B. et al. Percutaneous carbon dioxide therapy can reduce peripheral vascular resistance in hypertensive patients // *In Vivo.* – 2018. – Vol. 32, N 6. – P. 1555–1559. – doi: 10.21873/invivo.11414.
17. Ranucci M., Carboni G., Kotza M. et al. Carbon dioxide production during cardiopulmonary bypass: pathophysiology, measure and clinical relevance // *Perfusion.* – 2017. – Vol. 32, N 1. – P. 4–12. – doi: 10.1177/0267659116659919.
18. Togliatto G., Lombardo G., Brizzi M. The future problem of reactive oxygen species (ROS) in hypertension from the bench to the bed // *J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 9. – P. 345–361. – doi: 10.3390/ijms18091988.
19. Sönmez A., Yaman M., Yalçın O. et al. Carbon dioxide therapy increases capillary formation on occasional leathery rags in rats // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2009. – Vol. 62, N 7. – P. 236–239. – doi: 10.1016/j.bjps.2009.01.01.067.
20. Ueha T., Sakai Y., Niikura T. et al. Effect of percutaneous carbon (CO₂) on skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 407, N 1. – P. 1478–1480. – doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.128.
21. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cellur locations of nitris – oxide Synthase soformis as determinents as of healts and disease // *Free Radical Biology and Med.* – 2010. – Vol. 49, N 3. – P. 307–316. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.004.
22. Xu Y., Elimban, Dhalla N. Carbon dioxide water bath increases peripheral blood flow through the development of angiogenesis // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 95, N 8. – P. 938–944. – doi: 10.1139/cjpp-2017-0125.
23. Xuan S., Tien K., Li X. et al. Levels from asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 4713 participants // *Eur. J. Previous. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, N 5. – P. 502–510. – doi: 10.1177/2047487315586094.
24. Yamaguchi T., Yamazaki T., Nakamura Y. et al. Percutaneous carbon dioxide mist treatment has a protective effects in experimental myocardial infarction // *Journal of Pharmacological Scienies.* – 2015. – Vol. 127, N 4. – P. 474–480. – doi: 10.1016/j.jphs.2015.03.009.

МОЖЛИВОСТІ КАРБОКСИТЕРАПІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

С. М. Дроговоз, Л. Б. Іванчик, А. Л. Штробля, Ю. В. Столетов,
А. В. Кононенко, К. В. Дроговоз (Харків, Ужгород)

Мета дослідження – проаналізувати механізми дії та фармакодинаміки карбокситерапії при захворюваннях серцево-судинної системи (ССС). **Матеріали і методи.** Аналіз вітчизняного та зарубіжного досвіду застосування карбокситерапії при захворюваннях серцево-судинної системи. **Результати і обговорення.** У фармакотерапевтичному механізмі дії карбокситерапії закладений принцип введення діоксиду вуглецю (СО₂), завдяки цьому можна усунути багато патологічних порушень в організмі хворого. Інгаляційне і неінгаляційне введення в організм СО₂ використовується з лікувальною метою багато десятків років. Емпіричне застосування цієї терапії з часом придбало широкую клінічну доказову базу. Є велика кількість клінічних доказів ефективного застосування карбокситерапії у багатьох областях медицини, у тому числі і при захворюваннях ССС. Доведено, що СО₂ введений в організм вільно проникає через мембрани клітин і проявляє антигіпоксичний, вазодилатуючий, антиоксидантний, антиішемічний, спазмолітичний та інші позитивні ефекти. Таким

чином, карбокситерапія сприяє комплексу фармакологічних ефектів, характерних традиційним антиангінальним, гіпотензивним, спазмолітичним та іншим препаратам, які широко застосовують при лікуванні захворювань ССС. **Висновки.** Аналіз вітчизняного та зарубіжного досвіду карбокситерапії показує, що ефекти CO₂ при захворюванні серцево-судинної системи досягаються за рахунок поліпшення оксигенації та мікроциркуляції, антиангінального, протизапального гіпотензивного, спазмолітичного, антиоксидантного і знеболювального ефектів даного газу. Карбокситерапія є альтернативним, перспективним і безпечним методом лікування захворювань серцево-судинної системи.

Ключові слова: захворювання серцево-судинної системи; карбокситерапія (CO₂); механізм дії; фармакологічні ефекти; застосування CO₂ в кардіології.

POSSIBILITIES OF CARBOXYTHERAPY FOR DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

*S. M. Drogovoz¹, L. B. Ivantsyk¹, A. L. Shtroblya², Yu. V. Stoletov¹,
A. V. Kononenko¹, K. V. Drogovoz³* (Kharkiv, Uzhgorod; Ukraine)

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv; ² Uzhgorod National University, Uzhgorod;

³ V. N. Karazin Kharkiv National University

The aim of the study was to analyze the mechanisms of action and pharmacodynamics of carboxytherapy in diseases of the cardiovascular system (CVS). **Materials and methods.** An analysis of domestic and foreign experience in the use of carboxytherapy for diseases of CVS. **Results and discussions.** The mechanism of action of carboxytherapy is based on the principle of the introduction of carbon dioxide (CO₂) in the patient's body, due to which many pathological disorders can be eliminated. Inhalation and non-inhalation introduction of CO₂ into the body has been used for medicinal purposes for many decades. The empirical (off label) use of this therapy in course of time has gained a wide clinical evidence base. There is a large amount of clinical evidence in the world of the effective use of carboxytherapy in many fields of medicine, including those with CVS diseases. It is proved that CO₂ introduced into the body penetrates freely through cell membranes and has antihypoxic, vasodilating, antioxidant, anti-ischemic, antispasmodic and other positive effects. Therefore, carboxytherapy contributes to a complex of pharmacological effects inherent of traditional antianginal, hypotensive, antispasmodic and other drugs that are widely used in the treatment of CVS diseases. **Conclusions.** An analysis of domestic and foreign experience in carboxytherapy shows that the effects of CO₂ in diseases of the CVS are achieved by improving oxygenation and microcirculation, anti-anginal, anti-inflammatory, antihypertensive, antispasmodic, anti-oxidant, and analgesic effects of this gas. Carboxytherapy is an alternative, promising and safe method of treating diseases of the cardiovascular system.

Key words: cardiovascular system diseases (CVD); carboxytherapy (CO₂); the mechanism of action; pharmacological effects and the use of CO₂ in cardiology.

V. M. DUBYNETSKA (Kyiv)

DIABETIC POLYNEUROPATHY: FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE AND ELECTRONEUROMYOGRAPHIC PARAMETERS IN THE PRESENCE OF COMORBIDITY

Department of Neurology and Reflexology

(Acting Head of the chair – Doctor of Medicine, Associate Professor G. M. Chupryna)

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education <viktorija_md@ukr.net>

*Knowledges of certain key moments in the clinical course of diabetic polyneuropathy (DP) combined with varied comorbidity will allow the disease to be identified more effectively and treated comprehensively at different stages of onset. **The aim of the research:** was to investigate and summarize the features of the clinical picture, electro-neuromyographic parameters in patients with DP in the presence of comorbidity. **Materials and methods.** 111 patients aged 19 to 69 years with DP were examined. The patients were divided into two groups: DP due to type I diabetes mellitus (DM) (group A; n = 61) and type II (group B; n = 50). According to the detected comorbidity, the following subgroups were identified: persons with DP as the result of type I, II DM with only one pathology (subgroup 1; n = 53) and the presence of multimorbidity (two or more pathologies) (subgroup 2; n = 21). The control group – 30 healthy persons representative by age and gender, 37 patients with DP without comorbidity. The patients were examined for neurological status, laboratory tests, instrumental examination methods. **Results and discussion.** In general, among the studied groups, the lowest nerve conduction velocity in the motor fibers was in abductor hallucis, tibialis on the left, extensor digitorum brevis, peroneus on the left and right, in sensory fibers – peroneus superficialis on the left and right, n. suralis on the left and right. Such changes primarily reflect the lesion of the distal extremities, which clinically looks like a distal symmetrical DP. Was dominated axonal and demyelinating type of nerve fiber damage. **Conclusions.** Comorbidity contributes to the progression of DP and deterioration of its clinical picture, electroneuromyographic rates, even in the presence of a single pathology, low duration of DM and HbA1c level.*

Key words: diabetic polyneuropathy; electroneuromyography; trophic disorders; motor; sensory fibers; comorbidity.

One of the current problems of modern neurology is the study of polyneuropathy as a pathology that occupies a special place among other diseases of the peripheral nervous system. The specificity of polyneuropathies lies in the fact that they are often not an independent disease but a complication of other pathological conditions [5].

Prevalence of diabetic peripheral neuropathy (DPN) among patients with type I diabetes mellitus (DM) was 29.1 % (22–36.9 %) and with type II DM – 42.2 % (38.9–45.6 %), respectively. In type I DM, prevalence of DPN was rather low within the first 5 years following diabetes diagnosis. There was a marked increase of DPN incidence between 5 and 10 years following diagnosis (from 5.6 % to 20%). The longer the DM duration was the higher was the share of affected patients with DPN, reaching 42.3 % (38.8–55.8 %) among patients with type I DM for more than 25 years [8]. According to the literature, in men with type II DM DPN may develop earlier than in women [7], and in women DPN is more often manifested by neuropathic pain syndromes [4].

Decrease of nerve conduction velocity (NCV) in nerve fiber is often the first manifestation of diabetic polyneuropathy (DP), often subclinical, i.e. without the characteristic symptoms and signs of this DM complication. Electrophysiological examination of patients with DM is rarely performed in real clinical practice, and the diagnosis of DP is often made on the basis of clinical data [1].

Insulin resistance influences the clinical course and neurophysiological rates in DPN patients. Electromyographic rates are associated with age, body mass index (BMI), index Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), level of glycated hemoglobin (HbA1c) and glucose on an empty stomach [2].

There was a decrease of NCV in motor and sensory fibers, with prevalence of axonopathy and myelinopathy in 88% of patients, according to the electroneuromyography [6].

Associated with an increased risk of DPN are the following risk factors from cardiovascular system (CVS): age, smoking, hypertension (HT), obesity, dyslipidemia and peripheral arterial disease [9]. Diabetic foot syndrome was most frequently diagnosed in people with DP and comorbidity cardiovascular pathology (CVP), which exacerbates the manifestations of diabetic angiopathy and causes twice as fast the trophic disorder in the extremities [3].

The presence of any comorbidity in a DP patient is an actual issue in neurology. Knowing that more than half of patients have CVP, DM leads to an invalidating course of DP. Often, the gastrointestinal tract damage causes an imbalance in glucose levels, as the presence of gastropathy disrupts absorption of peroral hypoglycemic drugs.

The patient is always considered as a whole with the presence of concomitant pathology, and not just with any particular disease, respectively, knowledges of certain key moments in the clinical course of DP combined with varied comorbidity will allow the disease to be identified more effectively and treated comprehensively at different stages of onset.

The aim of the research: was to investigate and summarize the features of the clinical picture, electroneuromyographic parameters in patients with DP in the presence of comorbidity.

Materials and methods. 111 patients aged 19 to 69 years with DP caused by type I and type II DM were examined. Average age of the patients was $(49,52 \pm 1,46)$ years. Type I DM was diagnosed in 61 (55 %) patients, type II in 50 (45 %). According to the gender differences, males accounted for 58 (52 %) and females for 53 (48 %) of those examined.

The patients were divided into two groups: DP due to type I DM (group A; $n = 61$) and DP due to type II DM (group B; $n = 50$). According to the detected comorbidity, the following subgroups were identified: persons with DP as the result of type I and II DM with only one pathology (41 patient had CVP, 2 – urinary, 3 – gastroenterological, 7 – thyroid lesions) (subgroup 1; $n = 53$) and patients with DP as the result of type I or II DM and the presence of multimorbidity (two or more pathologies) (subgroup 2; $n = 21$). The control group consisted of 30 healthy persons representative by age and gender, 37 patients with DP without comorbidity.

The patients were examined for neurological status, laboratory tests (comprehensive analysis and HbA1c level), instrumental examination methods (stimulation electroneuromyography, which was performed with the computerized luggage-functional complex “Neuro-MVP-4”) were performed. Static data were processed using Microsoft Office Excel 2003 and STATISTICA 10.

Results and discussion. We observed the highest average age (Table 1) in patients of group B (59.98 years ± 1.15 years), the least in group A (40.95 years ± 1.88 years). The gender structure of the examined groups was practically identical, with insignificant predominance of males. The highest duration of DM was in group A (16.65 years ± 1.32 years), the least in group B (11.74 years ± 1.16 years). HbA1c is sufficiently high in subgroup 2 (9.51 % ± 0.43 %), less in comparison to other groups in subgroup 1 (8.73 % ± 0.24 %).

Regarding the patients with DP without comorbidity (average age is 40.56 years ± 2.82 years) type I DM was diagnosed in 29, type II – in 8 patients. The prevalence

of males ($n = 23$) was opposite to females ($n = 14$). The average duration of DM was (13.24 ± 1.12) years, HbA1c level was (8.90 ± 0.28) %.

Table 1. Characteristics of the examined groups and subgroups

Name of group and subgroup	Type DM		Average age, years	Gender identity		Average duration of DM, years	Average rate (HbA1c), %
	1	2		females	males		
A ($n = 61$)			40,95 ± 1,88	27	34	16,65 ± 1,32	8,91 ± 0,23
B ($n = 50$)			59,98 ± 1,15	26	24	11,74 ± 1,16	8,95 ± 0,24
1 ($n = 53$)	24	29	54,24 ± 1,77	25	28	15,81 ± 1,54	8,73 ± 0,24
2 ($n = 21$)	8	13	53,38 ± 2,41	14	7	13,09 ± 2,13	9,51 ± 0,43

The vegetative-trophic disorders in groups A and B were manifested by sweat glands function disorders in 43 (70 %) and 34 (68 %) patients (with hypohydrosis prevailing – 23; 20), impaired growth of hair follicles in 40 (66 %) and 31 (62 %) (with hypotrichosis prevailing – 25; 17). The increased keratinization of epidermis of the heel was found in 30 (49 %) and 27 (54 %), changes of the nail plate in 29 (48 %) and 23 (46 %), and heel fissures in 28 (46 %) and 23 (46 %). Dermographic examination manifested higher occurrence of white dermographism (61 %; 52 %) than red dermographism (39 %; 48 %) in both groups.

In groups with comorbidity, particularly in subgroup 1, predominated impaired growth of hair follicles in 37 (70 %) patients (22 with hypotrichosis prevailing). Dysfunction in the sweat glands was noted in 32 (60 %) patients (19 with a predominance of hypohydrosis). Increased keratinization of epidermis of the heels was in 29 (55 %), changes of the nail plate in 24 (45 %), heel fissures in 23 (43 %). In subgroup 2 there was the most frequent sweat glands function disorders in 15 (71 %) patients (8 with hypohydrosis prevailing), changes in the growth of hair follicles in 11 (52 %) (6 with hypotrichosis prevailing). Heel fissures were observed in 12 (57 %), changes of the nail plate and increased keratinization of the epidermis of the heels in 11 (52 %). White dermographism was more frequent in subgroup 1 (57 %), red in subgroup 2 (52 %) of the examined.

In patients without comorbidity in 30 (81 %) was manifested sweating disorder, in 23 (62 %) was manifested the impaired growth of hair follicles. Hyperkeratosis and trophic changes of the nail plate were observed in 34 (92 %), fissures in 16 (43 %). White dermographism was detected in 23 (62 %) patients.

A detailed analysis of the reflex system in patients of groups and subgroups is shown in Table 2.

Table 2. Evaluation of reflexes in the upper and lower extremities in the examined patients

Group, subgroup	Name of reflex											
	Hyporeflexia						Areflexia					
	Carmo radial	Biceps	Triceps	Knee	Achilles	Plantar	Carmo radial	Biceps	Triceps	Knee	Achilles	Plantar
Persons with DP without comorbidity ($n = 37$)	8	5	3	19	21	14	2	1	0	2	8	16
A ($n = 61$)	8	11	11	31	30	20	14	9	1	6	20	30
B ($n = 50$)	14	11	4	35	23	19	7	3	2	5	22	28
1 ($n = 53$)	8	12	9	36	24	19	16	10	3	7	24	29
2 ($n = 21$)	6	5	3	11	8	6	3	1	0	2	10	13

In group A among the reflexes in the upper extremities in more patients was showed a decrease of the biceps and triceps reflexes, in group B was showed a

decrease in the carpo-radial reflex, in the lower extremities in both groups have decreased knee reflexes, loss of carpo-radial and plantar reflexes in groups A and B is observed with the same frequency. There was a decrease of the biceps reflex in subgroup 1 and the carpo-radial reflex in subgroup 2 to a greater extent during the examination of the patients of subgroup 1 and 2. Carpo-radial and plantar reflexes were absent in both subgroups. In patients with DP without comorbidity, changes in the reflex system are less pronounced than in the comparison groups.

Peripheral distal paresis of the arms and legs was diagnosed in 2 (4 %) patients of group B, in 1 (4 %) of subgroup 2, and in 1 (3 %) patient without comorbidity.

The polyneuritic type of sensitivity disorders were found in 53 (87 %) patients of group A, 47 (94 %) of group B, 49 (92 %) of subgroup 1 and 19 (90 %) of subgroup 2, hypoesthesia dominated. Sensitivity disorders were found in 32 (86%) patients without comorbidity.

The average duration of vibration sensation is presented in Fig. 1. Comparing the results, we can see a worse rate of vibration in the upper extremities in subgroup 2 – (10.28 ± 0.56) s, in the lower extremities in subgroup 1 – (6.71 ± 0.92) s, than in the control group (persons without comorbidity).

The level of pain syndrome according to Visual Analog Scale (VAS) in group A was (3.45 ± 0.21) score, group B – (4.24 ± 0.26) score, subgroup 1 – (3.69 ± 0.22) score, subgroup 2 – (4.61 ± 0.37) score, which corresponds to moderate pain. In patients without comorbidity the rate VAS was (3.51 ± 0.32) score.

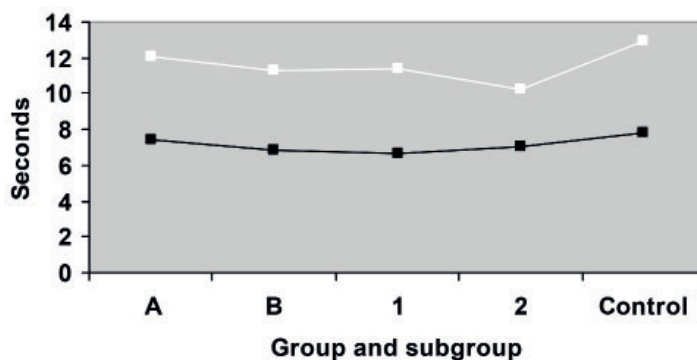


Fig. 1. Feelings of vibrations in the examined patients (average data):

—■— — Arms; —●— — Legs

In the representatives of group A in 31 (51 %) patients the comorbidity was detected: lesions from the side of 3 systems (urinary, gastroenterological, cardiovascular) in 1 patient, 2 systems in different combinations (bronchopulmonary, urinary, cardiovascular, endocrine (thyroid), gastroenterological) – in 7, 1 system (cardiovascular, gastroenterological, urinary, endocrine (thyroid)) – in 23.

In group B in 41 (82 %) patients such comorbidity was detected: from the side of 3 systems (urinary, gastroenterological, cardiovascular, endocrine (thyroid)) in 5 patients, 2 systems (urinary, cardiovascular, endocrine (thyroid), gastroenterological) – in 8, 1 system (cardiovascular, gastroenterological, endocrine (thyroid)) – in 28.

Manifestations of diabetic foot syndrome occurred in group A in 3 (5 %) patients, group B in 10 (20 %), subgroup 1 in 11 (21 %), subgroup 2 in 1 (5 %), and in patients without comorbidity in 1 (3 %).

During the analysis of electroneuromyographic rates of motor fibers (Table 3), we note that the amplitude of the M-response in the wrist area and more of the elbow flexion in Abductor pollicis brevis, Medianus on the left and right was decreased in all groups, compared to the healthy persons. Significantly low are these rates in group B (on the left – $7.74 \text{ mV} \pm 0.45 \text{ mV}$; $5.59 \text{ mV} \pm 0.50 \text{ mV}$; on the

Table 3. Electroneuromyographic parameters of motor fibers in the examined groups

Electroneuromyographic rates in motor fibers of the peripheral nerves	Control group		Group A (n = 61)	Group B (n = 50)	Subgroup 1 (n = 53)	Subgroup 2 (n = 21)
	healthy persons (n = 30)	persons with DP without comorbidity (n = 37)				
Abductor pollicis brevis, medianus on the left						
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	11,21 ± 0,43	8,28 ± 0,69	9,15 ± 0,47	7,74 ± 0,45	8,13 ± 0,40	9,75 ± 0,71
amplitude of the M-response of the elbow flexion, mV	10,22 ± 0,50	5,93 ± 0,66	6,91 ± 0,49	5,59 ± 0,50	6,16 ± 0,46	7,37 ± 0,88
residual latency, m/s	1,56 ± 0,06	2,57 ± 0,23	2,34 ± 0,16	2,45 ± 0,14	2,11 ± 0,08	2,66 ± 0,31
NCV average according to the F-wave, m/s	59,91 ± 1,02	53,26 ± 1,31	52,48 ± 0,90	54,17 ± 0,95	52,9 ± 0,81	53,5 ± 1,55
NCV, m/s	54,6 ± 0,48	43,66 ± 0,97	44,73 ± 0,95	42,95 ± 1,09	43,58 ± 1,04	45,15 ± 2,37
Abductor pollicis brevis, medianus on the right						
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	12,53 ± 0,58	8,82 ± 0,58	8,88 ± 0,42	8,41 ± 0,48	8,42 ± 0,47	8,85 ± 0,59
amplitude of the M-response of the elbow flexion, mV	10,11 ± 0,70	6,78 ± 0,62	7,12 ± 0,46	5,02 ± 0,45	4,97 ± 0,45	7,41 ± 0,69
residual latency, m/s	1,62 ± 0,07	2,63 ± 0,21	2,45 ± 0,14	2,61 ± 0,14	2,28 ± 0,07	2,85 ± 0,31
NCV average according to the F-wave, m/s	58,46 ± 1,09	49,79 ± 1,07	50,61 ± 1,37	50,02 ± 1,13	51,72 ± 1,53	48,48 ± 2,59
NCV, m/s	54,76 ± 0,76	45,99 ± 0,92	44,90 ± 0,85	45,58 ± 0,89	44,87 ± 0,75	44,27 ± 2,17
Abductor digiti minimi, ulnaris on the left						
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	10,40 ± 0,22	8,60 ± 0,46	8,66 ± 0,41	8,32 ± 0,44	8,90 ± 0,50	7,37 ± 0,59
amplitude of the M-response of the elbow flexion, mV	9,05 ± 0,52	5,60 ± 0,49	5,98 ± 0,39	6,15 ± 0,46	6,66 ± 0,46	5,7 ± 0,63
residual latency, m/s	1,22 ± 0,06	1,48 ± 0,14	1,49 ± 0,10	4,27 ± 1,67	4,41 ± 1,72	1,96 ± 0,23
NCV average according to the F-wave, m/s	55,77 ± 1,08	46,44 ± 0,78	46,3 ± 0,70	47,27 ± 0,74	46,56 ± 0,93	47,65 ± 0,86
NCV, m/s	58,50 ± 0,83	47,80 ± 1,21	48,39 ± 1,06	46,85 ± 1,25	48,80 ± 1,10	44,92 ± 2,59
Abductor digiti minimi, ulnaris on the right						
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	10,60 ± 0,23	8,57 ± 0,37	8,42 ± 0,34	8,47 ± 0,34	8,71 ± 0,41	7,6 ± 0,47
amplitude of the M-response of the elbow flexion, mV	9,38 ± 0,38	6,99 ± 0,40	6,80 ± 0,34	7,14 ± 0,47	6,97 ± 0,50	6,86 ± 0,60
residual latency, m/s	1,19 ± 0,07	1,32 ± 0,10	1,34 ± 0,08	1,43 ± 0,07	1,27 ± 0,04	1,77 ± 0,16
NCV average according to the F-wave, m/s	55,31 ± 0,99	46,94 ± 0,68	46,70 ± 0,77	50,24 ± 0,89	50,66 ± 0,98	45,12 ± 1,59
NCV, m/s	60,45 ± 0,76	49,71 ± 0,78	49,10 ± 0,84	46,57 ± 1,20	48,34 ± 0,88	43,42 ± 2,71

End of table 3

Electroneuromyographic rates in motor fibers of the peripheral nerves	Control group		Group A (n = 61)	Group B (n = 50)	Subgroup 1 (n = 53)	Subgroup 2 (n = 21)
	healthy persons (n = 30)	persons with DP without comorbidity (n = 37)				
	Abductor hallucis, tibialis, on the left					
amplitude of the M-response in the medial bone area, mV	14,14 ± 0,61	7,57 ± 0,91	7,06 ± 0,67	5,47 ± 0,75	5,16 ± 0,69	7,46 ± 1,12
amplitude of the M-response in the popliteal space, mV	8,3 ± 0,67	4,57 ± 0,65	4,15 ± 0,48	2,80 ± 0,45	2,36 ± 0,34	5,02 ± 0,98
residual latency, m/s	1,87 ± 0,11	2,36 ± 0,13	2,24 ± 0,11	2,50 ± 0,14	2,44 ± 0,14	2,07 ± 0,19
NCV average according to the F-wave, m/s	44,80 ± 0,75	36,68 ± 0,91	38,25 ± 0,97	37,70 ± 1,24	39,02 ± 1,39	37,51 ± 0,97
NCV, m/s	47,68 ± 1,00	39,18 ± 0,84	39,37 ± 0,62	38,73 ± 0,81	38,72 ± 0,70	39,99 ± 1,32
Abductor hallucis, tibialis, on the right						
amplitude of the M-response in the medial bone area, mV	14,01 ± 0,66	7,97 ± 1,05	7,30 ± 0,75	5,44 ± 0,79	5,09 ± 0,72	7,36 ± 1,23
amplitude of the M-response in the popliteal space, mV	7,40 ± 0,80	5,14 ± 0,74	4,43 ± 0,54	2,76 ± 0,43	2,68 ± 0,41	3,67 ± 0,82
residual latency, m/s	1,9 ± 0,1	2,62 ± 0,19	2,57 ± 0,14	2,7 ± 0,14	2,71 ± 0,14	2,43 ± 0,23
NCV average according to the F-wave, m/s	45,34 ± 1,03	36,74 ± 1,27	37,26 ± 0,55	38,32 ± 1,24	38,82 ± 0,86	36,53 ± 1,16
NCV, m/s	55,47 ± 0,90	51,16 ± 13,02	52,83 ± 9,89	37,96 ± 0,83	45,25 ± 7,13	39,93 ± 1,06
Extensor digitorum brevis, peroneus, on the left						
amplitude of the M-response in the area of the metatarsus, mV	6,19 ± 0,25	4,17 ± 0,45	3,84 ± 0,37	3,01 ± 0,31	2,95 ± 0,35	3,58 ± 0,54
amplitude of the M-response in the area of the tibial plateau, mV	5,27 ± 0,30	3,42 ± 0,38	3,27 ± 0,33	2,37 ± 0,27	2,53 ± 0,31	2,81 ± 0,55
residual latency, m/s	1,90 ± 0,11	2,43 ± 0,19	2,44 ± 0,15	2,45 ± 7,94	2,38 ± 0,13	2,65 ± 0,23
NCV, m/s	48,21 ± 0,85	39,39 ± 0,94	38,88 ± 0,85	39,04 ± 0,97	38,54 ± 0,90	39,21 ± 1,92
Extensor digitorum brevis, peroneus, on the right						
amplitude of the M-response in the area of the metatarsus, mV	6,44 ± 0,31	4,19 ± 0,58	4,20 ± 0,47	3,28 ± 0,38	3,36 ± 0,45	4,15 ± 0,63
amplitude of the M-response in the area of the tibial plateau, mV	5,68 ± 0,34	4,05 ± 0,58	3,81 ± 0,44	2,70 ± 0,32	2,81 ± 0,39	3,28 ± 0,53
residual latency, m/s	1,9 ± 0,1	2,52 ± 0,23	2,70 ± 0,19	2,52 ± 0,11	2,67 ± 0,15	2,66 ± 0,23
NCV, m/s	46,75 ± 0,66	38,77 ± 0,92	38,68 ± 0,82	38,72 ± 0,79	38,82 ± 0,81	38,25 ± 1,59

right – $8.41 \text{ mV} \pm 0.48 \text{ mV}$), the amplitude of the M-response in the elbow flexion area was the lowest in subgroup 1 (on the right $4.97 \text{ mV} \pm 0.45 \text{ mV}$). Residual latency (RL) was more elongated in subgroup 2 (on the left $2.66 \text{ m/s} \pm 0.31 \text{ m/s}$; on the right $2.85 \text{ m/s} \pm 0.31 \text{ m/s}$). NCV decreased in all groups, most significantly in group B (on the right $42.95 \text{ m/s} \pm 1.09 \text{ m/s}$) and in subgroup 2 (on the right $44.27 \text{ m/s} \pm 2.17 \text{ m/s}$).

Examination of the abductor digiti minimi, ulnaris on the left and right showed a decrease in the amplitude of the M-response in the wrist area and elbow flexion in the examined groups, especially in subgroup 2 (on the left $7.37 \text{ mV} \pm 0.59 \text{ mV}$; $5.70 \text{ mV} \pm 0.63 \text{ mV}$; on the right $7.60 \text{ mV} \pm 0.47 \text{ mV}$), in the elbow area in group A ($6.80 \text{ mV} \pm 0.34 \text{ mV}$). RL was significantly elongated in group B and subgroup 2 (on the left $4.27 \text{ m/s} \pm 1.67 \text{ m/s}$; $4.41 \text{ m/s} \pm 1.72 \text{ m/s}$). NCV is lowest in subgroup 2 (on the left $44.92 \text{ m/s} \pm 2.59 \text{ m/s}$; on the right $43.42 \text{ m/s} \pm 2.71 \text{ m/s}$).

Stimulation of the abductor hallucis, tibialis, on the left and right demonstrated a decrease of M-response in the medial bone area and the popliteal space, more pronounced in subgroup 1 (on the left $5.16 \text{ mV} \pm 0.69 \text{ mV}$; $2.36 \text{ mV} \pm 0.34 \text{ mV}$; on the right $5.09 \text{ mV} \pm 0.72 \text{ mV}$; $2.68 \text{ mV} \pm 0.41 \text{ mV}$). NCV was decreased significantly in all groups, more in group B and subgroup 1 (on the left $38.73 \text{ m/s} \pm 0.81 \text{ m/s}$; $38.72 \text{ m/s} \pm 0.70 \text{ m/s}$), in group B (on the right $37.96 \text{ m/s} \pm 0.83 \text{ m/s}$).

Examination of the extensor digitorum brevis, peroneus, on the left and right revealed a decrease in the amplitude of M-response in the area of the metatarsus and tibial plateau, more in subgroup 1 and group B (on the left $2.95 \text{ mV} \pm 0.35 \text{ mV}$; $2.37 \text{ mV} \pm 0.27 \text{ mV}$), group B (on the right $3.28 \text{ mV} \pm 0.38 \text{ mV}$; $2.70 \text{ mV} \pm 0.32 \text{ mV}$). NCV on the right and left was almost equally reduced in all groups.

The electroneuromyographic rates of the sensory fibers (Table 4), the most significantly in group B, showed a decrease in the amplitude of M-response in the middle third of the tibia (on the left $1.81 \text{ mV} \pm 0.24 \text{ mV}$; on the right $1.91 \text{ mV} \pm 0.28 \text{ mV}$) and significant decrease of NCV along the Peroneus superficialis (on the left $36.05 \text{ m/s} \pm 1.17 \text{ m/s}$; on the right $35.34 \text{ m/s} \pm 1.20 \text{ m/s}$).

The amplitude in the middle third of the tibia n. suralis on the left and right showed the lowest data in group B (on the left $3.73 \text{ mV} \pm 0.41 \text{ mV}$) and in subgroup 1 (on the right $3.24 \text{ mV} \pm 0.29 \text{ mV}$). NCV on the left is low in all groups, on the right is rather low in group B ($36.74 \text{ m/s} \pm 1.16 \text{ m/s}$).

The amplitude of the M-response in the wrist area along the n. medianus on the left and right is significantly decreased in all patients. NCV on the left is low in all groups, on the right is the lowest in group A ($39.86 \text{ m/s} \pm 1.47 \text{ m/s}$).

The results of the examination of the function of the n. ulnaris V dig. on the left and right indicated a low amplitude of the M-response in the whole cohort of patients. The NCV on the left was the lowest in group A ($40.08 \text{ m/s} \pm 1.11 \text{ m/s}$), on the right in subgroup 2 ($32.98 \text{ m/s} \pm 3.98 \text{ m/s}$).

In general, among the studied groups, the lowest NCV in the motor fibers was in abductor hallucis, tibialis on the left, extensor digitorum brevis, peroneus on the left and right, in sensory fibers – peroneus superficialis on the left and right, n. suralis on the left and right. Such changes primarily reflect the lesion of the distal extremities, which clinically looks like a distal symmetrical DP.

According to the results of electroneuromyographic study (Fig. 2) in the examined groups, subgroups and control group (persons without comorbidity) was dominated axonal and demyelinating type of nerve fiber damage, because the duration of DM in these persons is more than 10 years, causing damage not only myelin sheath, but also the axon itself.

Table 4. Electroneuromyographic parameters of sensory fibers in the examined groups

Electroneuromyographic rates in sensory fibers of the peripheral nerves	Control group			Group A (n = 61)	Group B (n = 50)	Subgroup 1 (n = 53)	Subgroup 2 (n = 21)
	healthy persons (n = 30)		persons with DP without comor- bidity (n = 37)				
Peroneus superficialis on the left							
amplitude of the M-response in the middle third of the tibia, mV	4,14 ± 0,42	2,84 ± 6,08	3,57 ± 0,64	1,81 ± 0,24	3,09 ± 0,59	1,99 ± 0,35	
NCV, m/s	55,18 ± 1,08	37,73 ± 1,25	38,16 ± 0,94	36,05 ± 1,17	36,38 ± 1,13	38,78 ± 1,51	
Peroneus superficialis on the right							
amplitude of the M-response in the middle third of the tibia, mV	4,62 ± 0,62	1,64 ± 0,24	2,09 ± 0,26	1,91 ± 0,28	2,31 ± 0,33	1,96 ± 0,42	
NCV, m/s	87,99 ± 23,82	36,91 ± 1,27	37,26 ± 0,86	35,34 ± 1,20	36,05 ± 1,07	36,80 ± 1,43	
N. suralis on the left							
amplitude of the M-response in the middle third of the tibia, mV	4,56 ± 0,44	3,87 ± 0,73	4,36 ± 0,60	3,73 ± 0,41	4,14 ± 0,57	4,44 ± 0,73	
NCV, m/s	52,06 ± 0,66	38,22 ± 0,89	38,13 ± 0,67	37,8 ± 0,78	37,76 ± 0,78	38,10 ± 0,99	
N. suralis on the right							
amplitude of the M-response in the middle third of the tibia, mV	6,61 ± 0,65	3,58 ± 0,58	4,15 ± 0,48	3,65 ± 0,48	3,24 ± 0,29	6,56 ± 1,21	
NCV, m/s	53,68 ± 1,02	36,74 ± 1,21	38,92 ± 0,62	36,74 ± 1,16	38,39 ± 0,84	40,4 ± 0,80	
N. medianus on the left							
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	35,10 ± 4,55	6,98 ± 1,40	6,86 ± 0,95	6,57 ± 0,96	6,96 ± 0,87	5,38 ± 1,15	
NCV, m/s	58,60 ± 0,86	41,44 ± 1,42	41,65 ± 1,08	42,68 ± 0,83	42,42 ± 0,94	43,01 ± 1,19	
N. medianus on the right							
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	32,84 ± 5,18	6,64 ± 0,94	6,89 ± 0,73	5,43 ± 0,56	5,52 ± 0,62	7,36 ± 1,09	
NCV, m/s	57,50 ± 1,27	40,30 ± 2,16	39,86 ± 1,47	44,05 ± 1,07	42,95 ± 1,04	41,73 ± 1,53	
N. ulnaris V dig. on the left							
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	23,91 ± 3,66	4,76 ± 0,72	5,62 ± 0,62	6,51 ± 0,95	6,68 ± 0,89	7,8 ± 1,51	
NCV, m/s	57,45 ± 0,62	40,25 ± 1,51	40,08 ± 1,11	43,11 ± 0,90	41,29 ± 0,98	45,7 ± 0,60	
N. ulnaris V dig. on the right							
amplitude of the M-response in the wrist area, mV	21,66 ± 3,06	5,20 ± 0,81	5,10 ± 0,71	6,27 ± 0,79	7,18 ± 0,89	2,45 ± 0,45	
NCV, m/s	60,72 ± 1,10	39,35 ± 1,39	38,35 ± 1,26	40,59 ± 1,56	41,66 ± 1,03	32,98 ± 3,98	

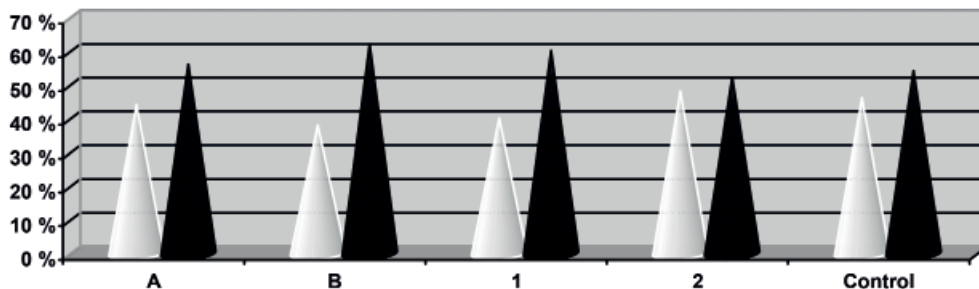


Fig.2. Distribution of patients according to the type of nerve fiber damage:
 □ – demyelinating; ■ – axonal and demyelinating

Since extensor digitorum brevis, Peroneus are most often affected in patients with DP, the correlation connection (Fig. 3) between the duration of DM and NCV in these fibers in the studied groups was determined. There is an inverse average correlation connection (-0.53) in group A, weak (-0.16) in group B, average in subgroup 1 (-0.47), and 2 (-0.38). Thus, the higher the duration of DM, the lower the NCV along the motor nerve fiber.

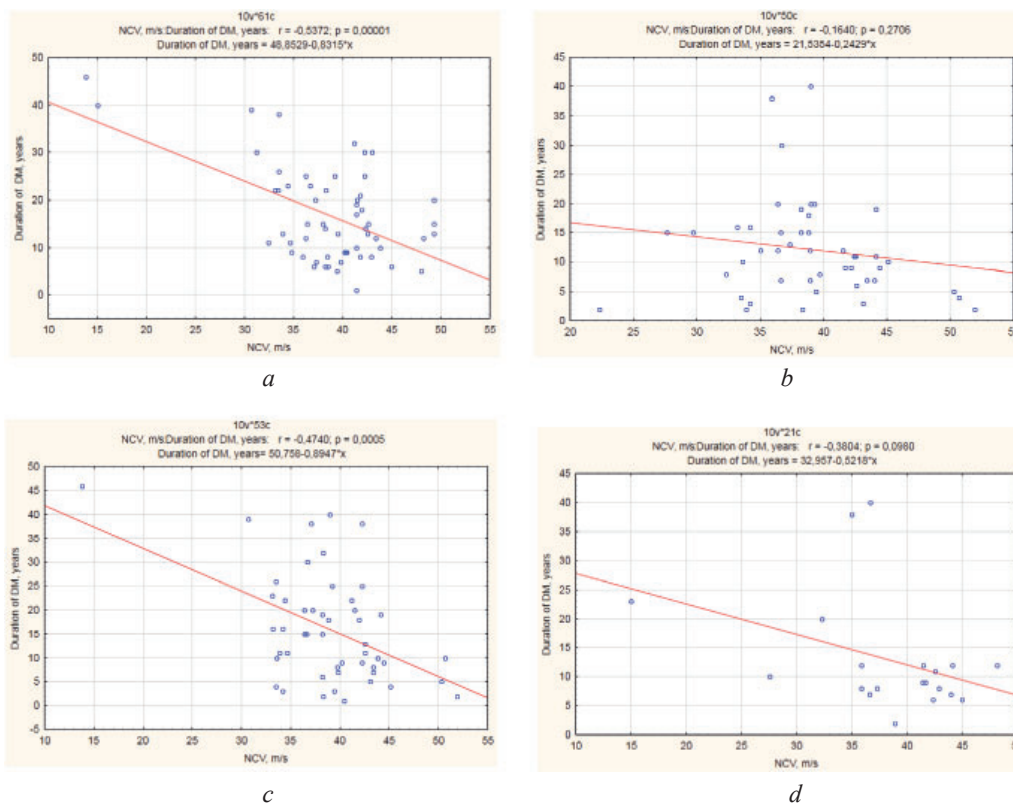


Fig. 3. Correlation between diabetes mellitus duration and nerve conduction velocity by extensor digitorum brevis, Peroneus on the right in groups and subgroups:
 a – group A; b – group B; c – subgroup 1; d – subgroup 2

Conclusions. 1. In patients with DP due to type II DM (group B) electroneuro-myographic parameters register a pronounced lesion of peripheral nerves, which is manifested clinically by a significant number of patients with diabetic foot in this group (20 %), presence of periferal paresis of the distal extremities (in 2 patients) and a wide range of comorbidity, that actually causes a severe course of DP, despite

the lowest duration of DM in group (11.74 years \pm 1.16 years). 2. In patients with DP due to type I and II DM with present multimorbidity (subgroup 2) the electro-neuromyographic rates are lower than in the comparison group (persons with one pathology – subgroup 1), especially in motor fibers so the highest HbA1c rates (9.51 % \pm 0.43 %) and the presence of paresis of the distal extremities (in 1 patient) cause unsatisfactory course of DP. 3. In subgroup 1 the lowest level of vibration sensation in the lower extremities and a significant (21 %) percentage of patients with diabetic foot, although HbA1c level is the lowest (8.73 % \pm 0.24 %). 4. Comorbidity contributes to the progression of DP and deterioration of its clinical picture, electro-neuromyographic rates, even in the presence of a single pathology, low duration of DM and HbA1c level.

Conflict of interests. There is not conflict of interest.

References

1. Маньковский Б. Н. Клинические проявления и подходы к терапии диабетической нейропатии // Журн. неврологии им. Б. М. Маньковского. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 64–69.
2. Оржешковський В. В. Полінейропатії (патогенетичні механізми, клініко-параклінічні особливості, діагностичні підходи): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2018. – 24 с.
3. Свиридова Н. К., Чуприна Г. М., Дубинецька В. М., Тижук З. Л. Фізичне та психічне функціонування осіб з діабетичною полінейропатією на фоні мультиморбідності // East Eur. J. of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – 2020. – Vol. 6, N 3–4. – С. 8–19.
4. Танашиян М. М., Лагода О. В., Антонова К. В., Гришина Д. А. Полиневропатия и предиабетические нарушения углеводного обмена у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями: диагностика и пути коррекции // Нервные болезни. – 2016. – № 2. – С. 24–28.
5. Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии // Журн. неврологии и психиатрии. – 2018. – № 1. – С. 103–109.
6. Чуприна Г. М., Дубинецька В. М., Вашенюк О. Л., Вашенюк Н. О. Особливості клініко-параклінічних параметрів та коморбідної патології у хворих з діабетичною полінейропатією // Здоров'я суспільства. – 2019. – Т. 8, № 5. – С. 174–178.
7. Aaberg M. L., Burch D. M., Hud Z. R., Zacharias M. P. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy // J. Diabetes Complications. – 2008. – N 22. – P. 83–87.
8. Pfannkuche André, Alhajar Ahmad, Ming Antao et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative “diabetes and nerves” // Endocrine and Metabolic Science. – 2020. – Vol. 1–2, N 1. – P. 100053–100064.
9. Spallone V., Lacerenza M., Rossi A. Painful diabetic polyneuropathy: approach to diagnosis and management // Clin. J. Pain. – 2012. – Vol. 28, N 8. – P. 726–743.
1. Man'kovskij B. N. Klinicheskie proyavleniya i podhody k terapii diabeticheskoy nejropatii // Zhurn. nevrologii im. B. M. Man'kovs'kogo. – 2019. – T. 7, № 2. – P. 64–69.
2. Orzheshkovskij V. V. Polinejropatii (patogenetichni mekhanizmi, kliniko-paraklinichni osoblivosti, diagnostichni pidhodi): Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – K., 2018. – 24 p.
3. Sviridova N. K., Chuprina G. M., Dubinets'ka V. M., Tizhuk Z. L. Fizichne ta psihichne funkcionuvannya osib z diabetichnoyu polinejropatieyu na foni mul'timorbidnosti // East Eur. J. of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – 2020. – Vol. 6, N 3–4. – P. 8–19.
4. Tanashyan M. M., Lagoda O. V., Antonova K. V., Grishina D. A. Polinevropatiya i prediabeticheskie narusheniya uglevodnogo obmena u bol'nyh s hronicheskimi cerebrovaskulyarnymi zabojevaniyami: diagnostika i puti korrekcii // Nervnye bolezni. – 2016. – № 2. – P. 24–28.
5. Chukanova E. I., Chukanova A. S. Al'fa-lipoevaya kislota v lechenii diabeticheskoy polinejropatii // Zhurn. Nevrologii i Psihatrii. – 2018. – № 1. – P. 103–109.
6. Chuprina G. M., Dubinets'ka V. M., Vashenyuk O. L., Vashenyuk N. O. Osoblivosti kliniko-paraklinichih parametriv ta komorbidnoї patologii u hvorih z diabetichnoyu polinejropatieyu // Zdorov'ya suspil'stva. – 2019. – T. 8, № 5. – P. 174–178.

ДИАБЕТИЧНА ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ: ОСОБЛИВОСТІ
КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ТА ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЧНИХ
ПАРАМЕТРІВ ПРИ НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

В. М. Дубинецька (Київ)

Знання певних ключових моментів у клінічному перебігу діабетичної полінейропатії (ДП) в поєднанні із різноманітною коморбідністю дозволить ретельніше виявляти та комплексно лікувати захворювання на різних стадіях дебюту. **Мета дослідження** – дослідити та узагальнити особливості клінічної картини, електронейроміографічних (ЕНМГ) параметрів у пацієнтів із ДП при наявності коморбідної патології. **Матеріали і методи.** Оглянуто 111 хворих з ДП, віком від 19 до 69 років. Пацієнтів розділено на дві групи: ДП внаслідок цукрового діабету (ЦД) I типу (група А; $n = 61$) та II типу (група В; $n = 50$). Відповідно до виявленої коморбідності виділено підгрупи: особи з ДП внаслідок ЦД I і II типу із однією патологією (підгрупа 1; $n = 53$) та із мультиморбідністю (дві та більше патологій) (підгрупа 2; $n = 21$). Контрольна група – 30 здорових, 37 пацієнтів із ДП без коморбідності. Обстеженням здійснено огляд неврологічного статусу, виконано лабораторні та інструментальні методи обстеження. **Результати та їх обговорення.** В цілому з-поміж досліджуваних груп найнижчою швидкість проведення збудження по рухових волокнах була у *n. abductor hallucis*, *n. tibialis* зліва, *n. extensor digitorum brevis*, *n. peroneus* зліва та справа, по сенсорних волокнах – *n. peroneus superficialis* зліва та справа, *n. suralis* зліва та справа. Такі зміни відображають першочергово ураження дистальних відділів кінцівок, що клінічно виглядає як дистальна симетрична ДП. Переважав аксонально-демієлінізуючий тип ураження нервових волокон. **Висновки.** Коморбідна патологія, навіть при наявності однієї патології, сприяє прогресуванню ДП та погіршенню її клінічної картини, ЕНМГ показників, незважаючи на незначну тривалість ЦД та рівень HbA_{1c}.

Ключові слова: діабетична полінейропатія; електронейроміографія; трофічні розлади; моторні та сенсорні волокна; коморбідність.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ
КАРТИНЫ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
ПРИ НАЛИЧИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

В. Н. Дубинецькая (Киев)

Знание ключевых моментов в клиническом течении диабетической полинейропатии (ДП) в сочетании с разнообразной коморбидной патологией позволит более тщательно выявлять и комплексно лечить больных на разных стадиях заболевания. **Цель работы** – исследовать и обобщить особенности клинической картины, электронейромиографических (ЭНМГ) параметров у больных с ДП при наличии коморбидности. **Материалы и методы.** Осмотрено 111 больных с ДП, в возрасте от 19 до 69 лет. Пациенты разделены на две группы: ДП вследствие сахарного диабета (СД) I типа (группа А; $n = 61$) и II типа (группа В; $n = 50$). Согласно выявленной коморбидности выделены подгруппы: лица с ДП вследствие СД I и II типа с одной патологией (подгруппа 1; $n = 53$) и с двумя и более патологиями (подгруппа 2; $n = 21$). Контрольная группа – 30 здоровых и 37 пациентов с ДП без коморбидности. Обследованные осмотрены на предмет неврологического статуса, выполнены лабораторные и инструментальные методы исследования. **Результаты и их обсуждение.** В целом среди исследуемых групп низкая скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам была в *n. abductor hallucis*, *n. tibialis* слева, *n. extensor digitorum brevis*, *n. peroneus* слева и справа, по сенсорным волокнам – *n. peroneus superficialis* слева и справа, *n. suralis* слева и справа. Такие изменения отражают в первую очередь поражение дистальных отделов конечностей, клинически выглядит как дистальная симметричная ДП. Преобладал аксонально-демиелинизирующий тип поражения нервных волокон. **Выводы.** Коморбидная патология, даже при одном сопутствующем заболевании, ускоряет прогрессирование ДП, ухудшает её клинические проявления, ЭНМГ показатели, несмотря на незначительную продолжительность СД и низкий уровень HbA_{1c}.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатія; електронейроміографія; трофічні розлади; моторні та сенсорні волокна; коморбідність.

М. С. ЕВТУШЕНКО¹, О. Ю. КОШОВА², С. І. КРИЖНА¹, Т. І. ТЮПКА³

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БАКТЕРІАЛЬНОГО ЛІЗАТУ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ У ЩУРІВ

¹Харківська академія післядипломної освіти; ²Харківський національний фармацевтичний університет; ³Харківський державний медичний університет <kryghna@gmail.com>

Проведено один з етапів патофізіологічного дослідження прооксидантно-антиоксидантного стану за показником оксидативного стресу слизової оболонки ротової порожнини у щурів з експериментальним пародонтитом та фармакологічної корекції бактеріальним лізатом. Відтворення пародонтиту достовірно призводило до високого ступеня порушення системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) коефіцієнт red/ox-балансу. Доведено, що до кінця 90-денного терміну спостереження перебігу пародонтиту потужність природних компенсаторних механізмів набула стану декомпенсації, що проявлялося високим коефіцієнтом red/ox-балансу, пригніченням функціональної активності як неферментативної, так і ферментативної ланок АОЗ у гомогенаті тканини ясен контрольної патології тварин: $K(\text{ПОЛ}/\text{АОЗ}) = 0,39$, в інтактних тварин = 1. Застосування Респіброну[®] протягом 30 діб сприяло нормалізації антиоксидантно-прооксидантного індексу, який дорівнював у цій групі 0,9 і був статистично значуще вищим за такий у групі Імудону[®] (0,64). Отримані результати дають змогу продовжити дослідження перебігу експериментальних пародонтитів з точки зору встановлення механізмів розвитку, захисту, відновлення тканин за умов фармакологічної корекції бактеріальним лізатом Респіброн[®].

Ключові слова: пародонтит; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантний захист; коефіцієнт red/ox-балансу; Респіброн[®].

Запальні захворювання пародонта є однією з актуальних проблем стоматології, що пов'язано з їх значною поширеністю, хронічним перебігом, запуском порочного кола патологічних змін, які наразі відомі як прояви системного низькоінтенсивного запалення. Нині відомо його вплив на розвиток серцево-судинних захворювань, інсультів, несприятливого перебігу цукрового діабету, вагітності тощо [9]. Дисбаланс у системі ліпопероксидації, місцеве і системне запалення, порушення імунітету та мікробіоценозу різних епітопів розглядаються як одні з найважливіших складових у формуванні патологічного процесу при гострих і хронічних пародонтитах. Дослідження такого багатокомпонентного процесу слід проводити з урахуванням вищенаведеної низки процесів. На сьогодні в комплексному лікуванні хворих з пародонтитом рекомендується використання топічної імуномодуляції [5]. При цьому враховується вплив таких засобів на показники оксидативного стресу та запального процесу. Ці два процеси мають тісний зв'язок. Так, оксидативний стрес є наслідком порушення балансу між продукцією вільних радикалів і вираженістю антиоксидантного захисту. А ряд реактивних видів кисню та азоту можуть посилювати експресію прозапального гена [10]. Таким чином, запалення та оксидативний стрес є тісно пов'язаними патофізіологічними явищами [8].

Мета роботи – експериментальне вивчення корекції бактеріальним лізатом порушеного перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) на місцевому й системному рівнях на моделі пародонтиту за показ-

ником коефіцієнта оксидативного стресу в умовах експериментального пародонтиту на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Наукова новизна полягає у патофізіологічному дослідженні особливостей перебігу оксидативного стресу на експериментальній моделі пародонтиту та фармакологічній корекції. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних формах», науково-дослідна робота (НДР) № 0108U009174; «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», НДР № 0114U000945, 2014–2019 рр.). Практична значущість проведення низки патофізіологічних досліджень для медичної практики полягає у теоретичному узагальненню та новому розв'язанню актуальної науково-практичної проблеми сучасної біологічної та медичної патологічної фізіології – ролі впливу бактеріальних лізатів у патогенетичній терапії пародонтиту, що дозволяє патогенетично обґрунтувати принципи корекції цього патологічного процесу.

Матеріали і методи. Експериментальний пародонтит у щурів викликали утриманням щурів на дієті легкої консистенції з високим вмістом вуглеводів за О. І. Євдокимовим [4] у модифікації О. І. Сукманського та О. А. Макаренко [1]. Тварин було розподілено на чотири групи: I – інтактні тварини; II – щури з експериментальним пародонтитом; III – щури з експериментальним пародонтитом, яким проводили зрошення порожнини рота водним розчином Респіброну® у дозі 10 мг/кг 1 раз на добу; IV група – щури з експериментальним пародонтитом, яким проводили зрошення порожнини рота водним розчином препарату порівняння Імудоном®. Тривалість експерименту становила 90 діб: 60 діб тривало моделювання пародонтиту (30 діб проводили лікування Респіброном® (бактеріальний лізат) та препаратом порівняння – відомим засобом з імуномодулювальними властивостями Імудоном®, до складу якого входять лізати штамів найпоширеніших бактеріальних збудників патологічного процесу в порожнині рота) [6]. Механізм його дії полягає у стимулюванні захисних реакцій слизової оболонки порожнини рота шляхом збільшення фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ), вмісту в змішаній слині лізоциму, стимуляції імунокомпетентних клітин, а також стимуляції і збільшення секреторного IgA.

Про стан системи ПОЛ та АОЗ судили за концентрацією активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), активністю каталази (Кат), вмістом відновленого глутатіону (ВГ) в сироватці крові і гомогенаті тканини ясен за загальноприйнятими методами [3]. З метою оцінювання балансу окиснювально-відновних процесів використовували коефіцієнт red/ox-балансу (K red/ox), який розраховували як відношення загальної кількості прооксидантів до загальної кількості антиоксидантів [2], виражали у відносних одиницях вмісту прооксидантів (ТБК-АП) до добутку вмісту антиоксидантів (Кат та ВГ). Дієнові кон'югати (ДК) визначали спектрофотометрично при 233 нм класичним методом Z. Placer (1968) у модифікації В. Б. Гаврилова, М. И. Мишкорудной (1983). Вміст ТБК-реактантів визначали за методом І. Д. Стальної, Т. Г. Гаришвілі (1977): колориметричним методом, який ґрунтується на здатності суми цих сполук утворювати у кислому середовищі забарвлені триметинові комплекси з ТБК, що мають максимум поглинання при довжині хвилі 532 нм [5].

Стан АОЗ оцінювали за вмістом ВГ і активністю ферменту антиоксидантного захисту Кат у крові і гомогенаті слизової оболонки порожнини рота. Активність Кат оцінювали за методом Королюк зі співавт. – за зменшенням вмісту гідрогену пероксиду в інкубаційному середовищі. Метод визначення

активності Кат базується на здатності гідрогену пероксиду утворювати із солями амонію стійкі забарвлені екстракти, які мають максимум поглинання при довжині хвилі 410 нм [5]. Показники визначали на 60-у (одразу після закінчення моделювання пародонтиту) та 90-у добу експерименту (на 30-й день лікування Респіброном®).

Визначення вмісту ВГ проводили за здатністю низькомолекулярних тіолових сполук утворювати під час взаємодії з 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензоатом забарвлену сполуку – тіо-2-нітробензойну кислоту, водний розчин якої має характерний максимум поглинання при довжині хвилі 412 нм. За відносну одиницю приймали значення величин, які визначали у інтактних тварин [3]. Гомогенати тканин отримували шляхом центрифугування у центрифугу РС-6 при 3000 об./хв протягом 15 хв за температури +4 °С.

Оцінювання результатів біохімічних досліджень здійснювали згідно з існуючими стандартами шляхом зіставлення показників групи порівняння з основними і початковими показниками, а також між підгрупами групи порівняння залежно від експозиції експерименту [2, 5].

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, внесеними в 1998 р.) та ухвали П'ятого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2013). Виводили з експерименту тварин шляхом декапітації під легким інгаляційним наркозом (ексикатор). Дослідження проводили у центральній науково-дослідній лабораторії (ЦНДЛ) НФаУ, яка сертифікована Державним фармакологічним центром (ДФЦ) МОЗ України (посвідчення № 008/11 від 18.10.2011 р.).

Статистичний аналіз даних проводили із визначенням середнього арифметичного значення (X) та його статистичної похибки (Sx) для груп із нормальним розподілом ознак, а також медіани (Me) і мінімальних та максимальних дат для груп із ненормальним розподілом ознак. Для аналізу відмінностей використовували критерій Ньюмена – Кейсла та критерій Даннета. Оцінювання «нульових» гіпотез здійснювали на рівні значущості не більше ніж 0,05.

Результати та їх обговорення. Відомо, що для нормальних фізіологічних процесів необхідні низькі концентрації активних форм кисню (АФК): вони виконують антимікробну функцію, стимулюють зростання фібробластів і епітеліоцитів [9]. Збільшення синтезу прозапальних цитокінів, судинні порушення і гіпоксія тканин, «респіраторний вибух» у нейтрофілах призводять до підвищення активності вільнорадикального окиснення в тканинах пародонта з надмірним утворенням АФК [8]. Мішенями для їх шкідливої дії стають всі компоненти клітин: фосфоліпиди мембран, білки, нуклеїнові кислоти. Проте показано, що за умови пародонтиту рівень АФК залежить не від тяжкості, а від активності запального процесу [7].

Дані, наведені у таблиці свідчать про очевидну активізацію вільнорадикальних механізмів пошкодження пародонта щурів з групи контрольної патології, яка проявилася зростанням вмісту продуктів переокиснення ліпідів у тканині ясен тварин. Підсумковим результатом аномального ПОЛ виступає статистично значуще, до інтактного контролю, зростання вмісту ДК і ТБК-АП у тканині ясен (таблиця). При формуванні експериментального пародонтиту інтенсифікація процесу ПОЛ супроводжувалася пригніченням функціональної активності як неферментативної, так і ферментативної ланок антиоксидантного захисту. Наведене позначалось статистично значущим зниженням вмісту ВГ та пригніченням активності Кат у тканині ясен (див. таблицю). Підтвердженням зрушення рівноваги у системі ПОЛ/АОС є також зниження $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ до 0,39 ($K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ у групі інтактних тварин = 1).

Вплив «Респіброну» на динаміку показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в гомогенаті тканини ясен щурів з експериментальним пародонтитом порівняно з «Імудоном» ($M \pm m; n = 8$)

Група тварин	Показники, 90-а доба експерименту				
	ТБК-АП, Мкм/Г	ДК, Мкм/Г	ВГ, Мкм/Г	Каталаза, МКМОЛЬ/Г	К(ПОЛ/АОС)
I – інтактний контроль	64,90 ± 9,30	34,55 ± 3,15	5,19 ± 0,40	5,66 ± 0,12	1
II – контрольна патологія (пародонтит)	152,40 ± 9,28*	52,22 ± 3,09*	3,36 ± 0,39*	4,47 ± 0,13*	0,39 ± 0,03*
III – Респіброн® + пародонтит	91,82 ± 9,18**	37,06 ± 3,29**/#	5,38 ± 0,49**	5,81 ± 0,15**	0,90 ± 0,10**/#
IV – Імудон® + пародонтит	115,06 ± 7,19*/**	44,26 ± 5,85	4,38 ± 0,27**	5,35 ± 0,14**	0,64 ± 0,04**

*Відмінності статистично значущі щодо показників інтактного контролю ($P < 0,05$).

**Відмінності статистично значущі щодо показників контрольної патології ($P < 0,05$).

#Відмінності статистично значущі щодо показників групи Імудон® ($P < 0,05$).

Застосування Респіброну® протягом 30 діб сприяло зниженню активності процесів перекисного окиснення ліпідів, про що свідчило зниження вмісту ДК та ТБК-АП до рівня інтактних тварин. Поряд із цим відбувалося підвищення вмісту ВГ та активності каталази у гомогенаті тканин ясен, що вказує на відновлення антиоксидантного захисту. Підтвердженням наведених припущень слугує нормалізація антиоксидантно-прооксидантного індексу, який дорівнював майже 1 у цій групі – 0,9 і був статистично значуще вищим за такий у групі Імудону® (див. таблицю).

Застосування Імудону® в умовах експериментального пародонтиту чинило захисний вплив на пародонт, що позначилося зменшенням активності процесів ПОЛ зі статистично значущою розбіжністю від значень тварин з групи контрольної патології. На тлі застосування Імудону® вірогідно зменшувався вміст ДК та ТБК-АП у гомогенаті ясен, проте показник ТБК-АП не досягав значень інтактного контролю. Поряд із цим підвищувався первинний глутатіоновий захист (за вмістом ВГ у гомогенаті ясен) і активність ферментної ланки АОС (за вмістом каталази). Отримана динаміка досліджуваних показників свідчить про відновлення балансу в системі ПОЛ/АОС, але у значно меншому ступені, ніж під дією Респіброну®, про що свідчить статистично значуще менший показник антиоксидантно-прооксидантного індексу, який дорівнював 0,64 проти 0,90 у групі тварин, яким вводили «Респіброн» (див. таблицю).

Таким чином, у патогенезі пародонтиту істотну роль відіграє активація процесів перекисного окиснення ліпідів і порушення механізмів антиоксидантного захисту. Застосування Респіброну® сприяє нормалізації антиоксидантно-прооксидантного індексу при пародонтиті і є перспективним засобом для його лікування.

Отже, на підставі отриманих даних можна дійти висновку, що на відміну від препарату порівняння Імудона®, введення Респіброну® протягом 30 діб суттєво знижує вираженість запального процесу в щурів з експериментальним пародонтитом.

Висновки. 1. Доведено, що до кінця 90-денного терміну спостереження перебігу експериментального пародонтиту потужність природних компенсаторних механізмів набула стану декомпенсації, що проявлялося високим коефіцієнтом оксидативного стресу на місцевому рівні в гомогенаті тканини ясен контрольної патології групи тварин. 2. Достовірно встановлено потужний коригувальний вплив препаратів з бактеріальних лізатів Респіброн® та Імудон® за показником коефіцієнта red/ox-балансу оксидативного стресу на моделі хронічного експериментального пародонтиту. Інгібіторний вплив обумовлений

запобіганням структурної дестабілізації клітинних мембран пародонта, зумовленої гіперактивацією ПОЛ та захистом ендогенних компонентів АОС (Кат і ВГ). 3. Терапевтичний ефект Респіброну® (бактеріальний лізат 13 штамів мікроорганізмів) можна оцінити як вираженіший і більш потужний порівняно з Імудоном®.

Отримані результати дають змогу продовжити дослідження перебігу експериментальних пародонтитів з точки зору встановлення механізмів розвитку, захисту, відновлення тканин за умов фармакологічної корекції бактеріальним лізатом Респіброном®.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Борисенко А. В., Ткаченко А. Г. Стимуляция местных защитных факторов полости рта в комплексном лечении генерализованного пародонтита с использованием препарата Имудон® // *Соврем. стоматология*. – 2016. – № 3. – С. 57–59.
1. *Borisenko A. V., Tkachenko A. G.* Stimulyaciya mestnyh zashchitnyh faktorov polosti rta v kompleksnom lechenii generalizovannogo parodontita s ispol'zovaniem preparata Imudon® // *Sovrem. stomatologiya*. – 2016. – № 3. – P. 57–59.
2. Даренская М. А., Гребенкина Л. А., Мокренко Е. В. и др. Коррекция метаболических нарушений при воспалительных заболеваниях пародонта у крыс с помощью иммуномодулятора // *Соврем. проблемы науки и образования*. – 2019. – № 2. – <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28742> (дата обращения: 06.12.2020).
2. *Darenskaya M. A., Grebenkina L. A., Mokrenko E. V. i dr.* Korrekciya metabolicheskikh narushenij pri vospalitel'nyh zabolevaniyah parodonta u kryс s pomoshch'yu immunomodulyatora // *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. – 2019. – № 2. – <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28742> (data obrashcheniya: 06.12.2020).
3. Дослідження пероксидної оксидації ліпідів та антиоксидантного захисту організму в клінічній практиці (методичні рекомендації). – Львів, 2002. – 20 с.
3. *Doslidzhennya peroksidnoї oksidacії lipidiv ta antioksidantnogo zahistu organizmu v klinichnij praktici (metodichni rekomendacії)*. – L'viv, 2002. – 20 p.
4. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
4. *Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Majorova I. G., Tokarev V. E.* Metod opredeleniya aktivnosti katalazy // *Lab. delo*. – 1988. – № 1. – P. 16–19.
5. Стальная И. Д., Горишвили Т. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Соврем. методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
5. *Stal'naya I. D., Gorishvili T. D.* Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoj kisloty // *Sovrem. metody v biokhimii*. – M.: Medicina, 1977. – P. 66–68.
6. Шабанов П. Д., Мокренко Е. В. Состояние оксидативного статуса крови и тканей при воспалительно-дегенеративных поражениях мягких тканей пародонта у крыс после применения зубных паст и их отдельных компонентов // *Мед. академ. журн*. – 2017. – Вып. 15, № 2. – С. 55–61.
6. *Shabanov P. D., Mokrenko E. V.* Sostoyanie oksidativnogo statusa krovi i tkanej pri vospalitel'no-degenerativnyh porazheniyah myagkih tkanej parodonta u kryс после primeneniya zubnyh past i ih ot-del'nyh komponentov // *Med. akadem. zhurn*. – 2017. – Vyp. 15, № 2. – P. 55–61.
7. Bhattarai G., Poudel S. B., Kook S. H., Lee G. S. Anti-inflammatory, anti-osteoclastic, and antioxidant activities of genistein protect against alveolar bone loss and periodontal tissue degradation in a mouse model of periodontitis // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2017. – Vol. 105, N 9. – P. 2510–2521.
7. *Bhattarai G., Poudel S. B., Kook S. H., Lee G. S.* Anti-inflammatory, anti-osteoclastic, and antioxidant activities of genistein protect against alveolar bone loss and periodontal tissue degradation in a mouse model of periodontitis // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2017. – Vol. 105, N 9. – P. 2510–2521.
8. Graziani F., Cei S., Tonetti M. et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy // *J. Clin. Periodontol*. – 2018. – Vol. 37, N 9. – P. 848–854.
8. *Graziani F., Cei S., Tonetti M. et al.* Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy // *J. Clin. Periodontol*. – 2018. – Vol. 37, N 9. – P. 848–854.
9. Hienz S. A., Paliwal S., Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis // *J. of Immunol. research*. – 2017. – № 10. – <https://doi.org/10.1155/2015/615486>
9. *Hienz S. A., Paliwal S., Ivanovski S.* Mechanisms of bone resorption in periodontitis // *J. of Immunol. research*. – 2017. – № 10. – <https://doi.org/10.1155/2015/615486>
10. Tóthová L., Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis // *Front Physiol*. – 2017. – Vol. 14, N 8. – P. 1055. – doi: 10.3389/fphys.2017.01055. eCollection 2017
10. *Tóthová L., Celec P.* Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis // *Front Physiol*. – 2017. – Vol. 14, N 8. – P. 1055. – doi: 10.3389/fphys.2017.01055. eCollection 2017

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИЗАТА
НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У КРЫС

М. С. Евтушенко, А. Ю. Кошевая,
С. И. Крыжная, Т. И. Тюпка (Харьков)

Проведён один из этапов патофизиологического исследования прооксидантно-антиоксидантного состояния по показателю окислительного стресса слизистой ротовой полости у крыс с экспериментальным пародонтитом и фармакологической коррекции бактериальным лизатом. Воспроизведение пародонтита достоверно приводило к высокой степени нарушения системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), коэффициент red/ox-баланса. Доказано, что к концу 90 дневного срока наблюдения течения пародонтита, мощность природных компенсаторных механизмов приобрела состояния декомпенсации, что проявлялось высоким коэффициентом red/ox-баланса, угнетением функциональной активности как неферментативной, так и ферментативной звеньев АОЗ в гомогенате ткани десен контрольной патологии животных: К (ПОЛ/АОЗ) = 0,39, у интактных животных = 1. Применение «Респиброн» в течение 30 суток способствовало нормализации антиоксидантно-прооксидантного индекса, равный в этой группе 0,9 и был статистически значимо высшим за такой в группе Имудон® (0,64). Полученные результаты позволяют продолжить исследования течения экспериментальных пародонтитов с точки зрения установления механизмов развития, защиты, восстановления тканей в условиях фармакологической коррекции бактериальным лизатом Респиброн®.

Ключевые слова: пародонтит; перекисное окисление липидов; антиоксидантная защита; коэффициент red/ox-баланса; Респиброн®.

STUDY OF THE INFLUENCE OF BACTERIAL
LYSATE ON OXIDATIVE STRESS INDICATORS
IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS IN RATS

М. С. Ievtushenko¹, А. Yu. Koshova²,
S. I. Kryzhna¹, T. I. Tyupka³ (Kharkiv, Ukraine)

¹Kharkiv Academy of Postgraduate Education;

²Kharkiv National Pharmaceutical University; ³Kharkiv Medical University

One of the stages of the pathophysiological study of the prooxidant-antioxidant state in terms of oxidative stress of the oral mucosa in rats with experimental periodontitis and pharmacological correction with bacterial lysate was carried out. Reproduction of periodontitis reliably led to a high degree of impairment of the lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS), the red/ox-balance coefficient. It was proved that by the end of the 90-day period of observation of the course of periodontitis, the power of natural compensatory mechanisms acquired a state of decompensation, which was manifested by a high red/ox-balance ratio, inhibition of the functional activity of both non-enzymatic and enzymatic AOS links in the homogenate of gum tissue of control animal pathology: K (LPO/AOS) = 0.39, in intact animals = 1. The use of Respibron for 30 days contributed to the normalization of the antioxidant-prooxidant index, equal to 0.9 in this group and was statistically significantly higher than that in the Imudon group (0.64). The results obtained make it possible to continue studies of the course of experimental periodontitis from the point of view of establishing the mechanisms of development, protection, and restoration of tissues under conditions of pharmacological correction with the bacterial lysate Respibron®.

Key words: periodontitis; lipid peroxidation (LPO); antioxidant system (AOS); red/ox-balance ratio; Respibron®.

С. І. ЗБРОЖЕК (Харків)

АНАЛІЗ ДОСТУПНОСТІ ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ РІЗНИХ КОНТИНГЕНТІВ ПАЦІЄНТІВ В УСТАНОВАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Харківська медична академія післядипломної освіти <pharm_law@ukr.net>

Вступ. В умовах пандемії коронавірусної інфекції актуальність організації доступності обігу лікарських засобів в установах охорони здоров'я стає одним із головним напрямком забезпечення прав пацієнтів в Україні. Світова практика передбачає, що для забезпечення кращих результатів та оптимізації видатків найбільший обсяг людських і фінансових ресурсів має бути сконцентровано на первинному рівні системи охорони здоров'я, а найменший – на вузькоспеціалізованому. **Метою роботи** стало проведення аналізу організації доступності обігу лікарських засобів для пацієнтів в установах охорони здоров'я різних рівнів. **Матеріали і методи.** Проаналізовано локальні формуляри 33 установ охорони здоров'я Харківської області за розробленою уперше автором статті методикою на підставі групування за якісними та кількісними показниками. Використано документальний, нормативно-правовий, статистичний, табличний, графічний та контентний методи аналізу. **Результати та їх обговорення.** За рівнями надання медичної допомоги та обігу лікарських засобів установи охорони здоров'я було розподілено на три групи: перша група (первинний рівень) – міські поліклініки (15 установ); друга група (вторинний рівень) – пологові будинки (3 установи); третя група (третинний рівень) – вузькопрофільні установи (15 установ). З'ясовано, що найвища доступність обігу лікарських засобів ($f_i = 9$) з найбільшим номенклатурним діапазоном (152–281) спостерігається в третій групі на рівні третинної медичної допомоги. **Висновки.** Організація доступності обігу лікарських засобів в установах охорони здоров'я первинного рівня нижче порівняно із третинним рівнем медичної допомоги. Постає питання щодо необхідності проведення подальших поглиблених досліджень, спрямованих на удосконалення нормативно-правової бази для підвищення доступності обігу лікарських засобів для пацієнтів насамперед на рівні надання первинної медичної допомоги.

Ключові слова: установи охорони здоров'я, організація обігу лікарських засобів, доступність, пацієнти, контент-аналіз.

Вступ. Дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) свідчать, що для забезпечення кращих результатів та оптимізації видатків найбільший обсяг людських і фінансових ресурсів має бути сконцентровано на первинному рівні системи охорони здоров'я, а найменший – на вузькоспеціалізованому. Натомість в Україні 80 % фінансових і людських ресурсів системи охорони здоров'я припадає на стаціонарне лікування, 15 % – на амбулаторно-поліклінічне і лише 5 % – на первинну медичну допомогу та профілактику. Передбачено, що для підвищення доступності медичної допомоги населенню необхідно провести реформування галузі шляхом чіткого структурного розмежування первинного, вторинного і третинного рівнів медичної допомоги та створення центрів первинної медичної (медико-санітарної) допомоги, госпітальних округів, високоспеціалізованих центрів, університетських клінік та їхнього ресурсного забезпечення; подальшого розвитку інституту сімейної медицини на основі зміцнення ролі первинної медичної допомоги. Підвищення доступності медичної допомоги для пацієнтів залежить від доступності фармакотерапії та обігу лікарських засобів (ЛЗ) в установах охорони здоров'я (УОЗ). Отже,

сьогодні згідно з чинним фармацевтичним законодавством кожен громадянин України має право на фармакотерапію в УОЗ на п'яти рівнях медичної допомоги: екстрена медична допомога; первинна медична допомога; вторинна (спеціалізована) медична допомога; третинна (високоспеціалізована) медична допомога; паліативна допомога. Проте доступність обігу ЛЗ в УОЗ будь-якого рівня для різних контингентів пацієнтів в Україні має базуватися на оптимізації використання ЛЗ з доведеною ефективністю на основі доказової медицини і доказової фармації [1, 4, 5, 11].

Актуальність обраної теми роботи підвищується в умовах поширення коронавірусної хвороби в Україні і світі [12].

Мета – проаналізувати організацію доступності обігу ЛЗ для пацієнтів в УОЗ різних рівнів (насамперед первинний та вузькоспеціалізований).

Матеріали і методи. Методологічна основа дослідження базувалася на теоретичних принципах фармацевтичного і медичного права та їх складових: фармацевтичне і медичне законодавство, організація та управління фармацією, судова фармація, доказова фармація, доказова медицина [2, 9, 10, 13]. Матеріалом дослідження виступали УОЗ регіонального рівня на прикладі Харківської області (33 установи). Для аналізу обігу ЛЗ різних клініко-фармакологічних, номенклатурно-правових та класифікаційно-правових груп проводили документальний аналіз локальних формулярів УОЗ [6, 7]. Як методи дослідження використовували документальний, нормативно-правовий, статистичний, табличний, графічний та контент-аналіз. Методика дослідження доступності обігу ЛЗ в УОЗ розроблена за особистою участю автора статті уперше та представлена на рис. 1. Контент-аналіз проводили шляхом групування УОЗ за якісними та кількісними показниками. Під якісним показником групування розуміли рівні медичної допомоги та обіг ЛЗ для пацієнтів у рамках чинного медичного та фармацевтичного законодавства [3, 8]. За рівнями надання медичної допомоги та обігу ЛЗ УОЗ розподілилися на три групи: перша – міські поліклініки (15 установ); друга – пологові будинки (3 установи); третя – вузькопрофільні установи (15 установ).

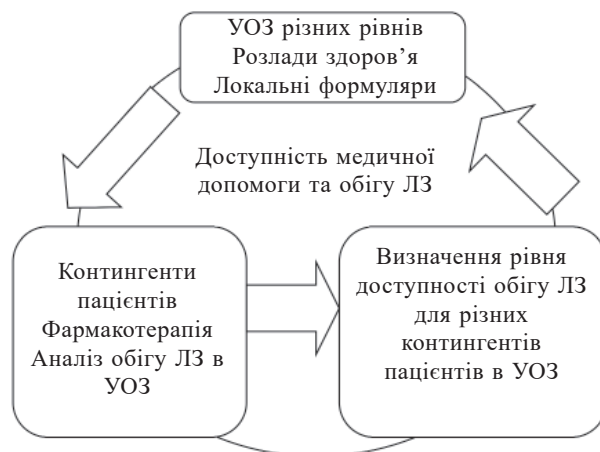


Рис. 1. Методика вивчення доступності обігу лікарських засобів для різних контингентів населення в установах охорони здоров'я

Результати та їх обговорення. Розподіл регіональних УОЗ наведено на рис. 2.

Отже, серед УОЗ, в яких здійснюється обіг ЛЗ, переважають вузькопрофільні установи та міські поліклініки (однаково по 45,5 %).

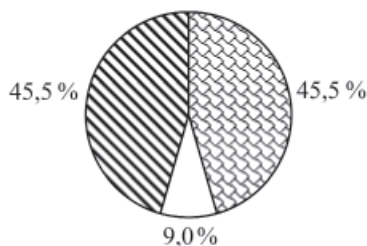


Рис. 2. Розподіл установ охорони здоров'я, в яких здійснюється обіг лікарських засобів на регіональному рівні:

▨ – міські поліклініки; □ – пологові будинки; ▩ – вузькопрофільні установи

На подальшому етапі дослідження за допомогою контент-аналізу було досліджено номенклатуру за міжнародними непатентованими назвами (МНН) ЛЗ у локальних формулярах УОЗ кожної групи з використанням формули Стерджеса шляхом визначення кроку кожної групи, результати чого представлені у табл. 1.

Таблиця 1. Результати групування установ охорони здоров'я за номенклатурою міжнародних непатентованих назв лікарських засобів у локальних формулярах з використанням формули Стерджеса

Група	УОЗ	Кількість підгруп	X_{\max}	X_{\min}	Крок підгрупи
Перша	Міські поліклініки	5	313	26	57
Друга	Пологові будинки	2	141	98	22
Третя	Вузькопрофільні установи	5	669	22	129

Відповідно до розрахунків (табл. 1) усі міські поліклініки (перша група) за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах було розподілено на п'ять підгруп, діапазон яких представлено у табл. 2.

Таблиця 2. Визначення діапазону підгруп за результатами групування міських поліклінік (перша група)

№ підгрупи	Діапазон підгрупи
1	26–83
2	84–141
3	142–199
4	200–257
5	258–315

За даними табл. 2, до першої підгрупи (діапазон 26–83) увійшло 5 міських поліклінік, які наведено у табл. 3.

Таблиця 3. Перелік міських поліклінік, які віднесено до першої підгрупи

Назва УОЗ	Кількість МНН
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 26»	26
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 1»	50
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 9»	56
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 18»	71
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 14»	83

До другої підгрупи (діапазон 84–141) міських поліклінік за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах було віднесено 4 установи, що представлене в табл. 4.

Таблиця 4. Перелік міських поліклінік, які віднесено до другої підгрупи

Назва УОЗ	Кількість МНН
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 19»	92
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 6»	112
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 3»	125
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 4»	130

До третьої підгрупи (діапазон 142–199) за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах увійшло також 4 міські поліклініки, які наведено у табл. 5.

Таблиця 5. Перелік міських поліклінік, які віднесено до третьої підгрупи

Назва УОЗ	Кількість МНН
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 21»	149
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 5»	151
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 17»	151
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 20»	178

До четвертої підгрупи з діапазоном 200–257 за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах не віднесено жодної міської поліклініки.

До п'ятої підгрупи (діапазон 258–315) віднесено 2 міські поліклініки за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах (табл. 6).

Таблиця 6. Перелік міських поліклінік, які віднесено до п'ятої підгрупи

Назва УОЗ	Кількість МНН
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 10»	286
КУОЗ «Харківська міська поліклініка № 8»	313

Далі за даними табл. 1 було проведено групування пологових будинків за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах. Так, пологові будинки за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах було розподілено на 2 підгрупи (табл. 7).

Таблиця 7. Визначення діапазону підгруп за результатами групування пологових будинків

№ підгрупи	Діапазон підгрупи
1	98–120
2	121–143

За даними табл. 7, до першої підгрупи (діапазон 98–120) увійшло 2 пологових будинки, які наведено у табл. 8.

Таблиця 8. Перелік пологових будинків, які віднесено до першої підгрупи

Назва УОЗ	Кількість МНН
КУОЗ «Харківський міський пологовий будинок № 3»	109
КУОЗ «Харківський міський пологовий будинок № 6»	98

До другої підгрупи (діапазон 121–143) пологових будинків віднесено лише 1 установу – КУОЗ «Харківський міський пологовий будинок № 1» з 141 МНН ЛЗ у локальному формулярі.

Аналогічним чином було згруповано вузькопрофільні установи м. Харкова та Харківської області. На підставі даних табл. 3 вузькопрофільні установи було розподілено на п'ять підгруп, діапазони яких представлено у табл. 9.

Слід відзначити, що локальні формуляри ЛЗ деяких вузькопрофільних УОЗ розглядалися регіональною фармакотерапевтичною комісією повторно після їх доопрацювання і збільшення кількості МНН ЛЗ, зокрема КУОЗ «Обласний психоневрологічний диспансер» (було – 43 МНН, стало – 73 МНН) та КУОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1» (було – 21 МНН, стало – 281 МНН).

Таблиця 9. Визначення діапазону підгруп за результатами групування вузькопрофільних установ

№ підгрупи	Діапазон підгрупи
1	22–151
2	152–281
3	282–411
4	412–541
5	542–671

За результатами групування (табл. 9) вузькопрофільних УОЗ до першої підгрупи (діапазон 22–151) за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах увійшло 4 установи (табл. 10).

Таблиця 10. Перелік вузькопрофільних установ, які віднесено до першої підгрупи

Назва УОЗ	Кількість МНН
КУОЗ «Харківський міський шкірно-венерологічний диспансер № 2»	22
КУОЗ «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер № 7»	70
КУОЗ «Обласний психоневрологічний диспансер»	73
КУОЗ «Обласна клінічна наркологічна лікарня»	113

До другої підгрупи (діапазон 152–281) вузькопрофільних установ за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах було віднесено 9 установ, що представлено в табл. 11.

Таблиця 11. Перелік вузькопрофільних установ, які віднесено до другої підгрупи

Назва УОЗ	Кількість МНН
КУОЗ «Харківський обласний клінічний онкологічний центр»	172
КУОЗ «Обласна психіатрична лікарня № 2»	186
КУОЗ «Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом»	195
КУОЗ «Обласна психіатрична лікарня № 1»	206
КУОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 3», Зміїв	222
КУОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 5», Куп'янськ	259
КУОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1»	270
КУОЗ «Харківська обласна клінічна психіатрична лікарня № 3»	280
КУОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1»	281

До третьої підгрупи (діапазон 282–411) віднесено лише 1 вузькопрофільну установу – КУОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 4» (м. Ізюм) з кількістю у 367 МНН ЛЗ у локальному формулярі. До четвертої підгрупи з діапазоном 412–541 за номенклатурою МНН ЛЗ у локальних формулярах не увійшов жодна вузькопрофільна установа. До п'ятої підгрупи (діапазон 542–671) віднесено лише 1 вузькопрофільну установу – ДУОЗ «Обласна туберкульозна лікарня № 3», кількість МНН ЛЗ у локальному формулярі якого становила 669.

Висновки. Проаналізовано організацію доступності обігу ЛЗ для різних контингентів пацієнтів в УОЗ на регіональному рівні шляхом контент-аналізу. Доведено, що організація обігу ЛЗ в УОЗ здійснюється на 3 рівнях: первинний (первинна медична допомога) – міські поліклініки; вторинний (спеціалізована медична допомога) – пологові будинки; третинний (високоспеціалізована медична допомога) – вузькопрофільні установи, серед яких найбільшу питому вагу становили міські поліклініки та вузькопрофільні установи (однаково по 45,5 %). За результатами контент-аналізу локальних формулярів ЛЗ регіональних УОЗ з'ясовано, що найвища доступність обігу ЛЗ ($f_i = 9$) з номенклатури МНН ЛЗ з найбільшим діапазоном (152–281) спостерігається в третій групі УОЗ, до якої увійшли вузькопрофільні установи. А це свідчить, що вузькопрофільні установи використовують більший асортимент ЛЗ за МНН, ніж міські поліклініки (перша група) і пологові будинки (друга група). Отже, доступність обігу ЛЗ в УОЗ первинного рівня нижче, ніж доступність обігу ЛЗ у вузькопрофільних УОЗ. Результати аналізу свідчать на користь проведення подальших поглиблених досліджень, спрямованих на удосконалення нормативно-правової бази, шляхом розробки законодавчих ініціатив, що відповідали б світовій практиці щодо здійснення фармакотерапії для підвищення доступності обігу ЛЗ для всіх контингентів пацієнтів насамперед на рівні надання первинної медичної допомоги.

Автор висловлює вдячність кафедрі медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти за сприяння та допомогу у проведенні дослідження.

Список літератури

1. Борода М., Пресняков І., Тарапатова О. Барометр змін. Реформа системи охорони здоров'я: оцінка впливу. – К.: УІПП, 2012. – 28 с.
2. Васіна Ю. В., Шаповалов В. В., Шаповалова В. О. Доказова фармація: впровадження формулярної системи на регіональному рівні на засадах медичного та фармацевтичного права // Фармацевтичне і медичне право України (фармацевтичне і медичне законодавство, судова фармація, доказова фармація): Матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф. (16–17 лист. 2012 р.). – Х., 2012. – С. 106–107.
3. Групування. Формула Стерджеса. – <http://univer-nn.ru/zadachi-po-statistike-primeri/grupirovka-formula-sterdzhessa/>
4. Модернізація мережі установ охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу: метод. реком // Міністерство охорони здоров'я України. – К.: МОЗ, 2012. – 14 с.
5. Основи законодавства України про охорону здоров'я. – Закон України від 19.11.1992 р. № 2801–ХІІ (із змінами від 02.08.2014 р.). – <http://www.moz.gov.ua>
6. Про затвердження Методичних рекомендацій з розробки локального формуляра лікарських засобів. – Наказ МОЗ України від 18.05.2013 р. № 403. – <http://www.moz.gov.ua>
1. Boroda M., Presnyakov I., Tarapatova O. Barometr zmin. Reforma sistemi ohoroni zdorov'ya: ocinka vplivu. – K.: UIPP, 2012. – 28 s.
2. Vasina Yu. V., Shapovalov V. V., Shapovalova V. O. Dokazova farmaciya: vprovadzheniya formulyarnoi sistemi na regional'nomu rivni na zasadah medichnogo ta farmacevtichnogo prava // Farmaceutichne i medichne pravo Ukraïni (farmaceutichne i medichne zakonodavstvo, sudova farmaciya, dokazova farmaciya): Materiali IH Mizhnar. nauk.-prakt. konf. (16–17 list. 2012 r.). – H., 2012. – S. 106–107.
3. Grupirovka. Formula Sterdzhesa. – <http://univer-nn.ru/zadachi-po-statistike-primeri/grupirovka-formula-sterdzhessa/>
4. Modernizaciya merezhi zakladiv ohoroni zdorov'ya, shcho nadayut' pervinnu medichnu dopomogu: metod. rekom // Ministerstvo ohoroni zdorov'ya Ukraïni. – K.: MOZ, 2012. – 14 s.
5. Osnovi zakonodavstva Ukraïni pro ohoronu zdorov'ya. – Zakon Ukraïni vid 19.11.1992 r. № 2801–XII (iz zminami vid 02.08.2014 r.). – <http://www.moz.gov.ua>
6. Pro zatverdzhennya Metodichnih rekomendacij z rozrobki lokal'nogo formulyara likars'kih zasobiv. – Nakaz MOZ Ukraïni vid 18.05.2013 r. № 403. – <http://www.moz.gov.ua>

7. *Про створення* формулярної системи забезпечення лікарськими засобами установ охорони здоров'я. – Наказ МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529. – <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1003-09>
8. Шаповалова В. О., Зброжек С. І., Шаповалов В. В., Шаповалов В. В. Контент-аналіз аптечних установ України, де виготовляють екстемпоральні лікарські засоби // Здоров'я суспільства. – 2017. – Т. 6, № 3–4. – С. 77–83. DOI: 10.22141/2306-2436.6.3.2017.123498.
9. Shapovalov (Jr.) V., Gudzenko A., Komar L. et al. Concerning the importance of forensic and pharmaceutical researches to improve patients' accessibility to medicines // Pharmacia. – 2017. – Vol. 65, N. 2. – P. 23–29.
10. Shapovalov (Jr.) V., Gudzenko A., Shapovalova V. et al. Forensic and pharmaceutical study of the presence of a causal link between the degree of alcohol abuse and qualification level of the respondents // Pharmacia. – 2017. – Vol. 66, N. 3. – P. 31–39.
11. Shapovalov (Jr.) V., Zbrozhek S., Gudzenko A. et al. Organizational and legal analysis of the pharmaceutical provision for the most common diseases of society // International J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2018. – Vol. 51, N. 18. – P. 118–124.
12. Shapovalova V. O., Zbrozhek S. I., Shapovalov (Jr.) V. V., Shapovalov V. V. Coronavirus disease pandemic 2019: growth of epidemic dangers // Acta scientific pharmaceutical sciences. – 2020. – Vol. 4, N. 7. – P. 61–68.
13. Shapovalova V. A., Zbrozhek S. I., Shapovalov V. V., Shapovalov V. V. Forensic pharmacy: some risk factors in the formation of addictive health disorders // Acta Scientific Pharmaceutical Science. – 2021. – Vol. 4, N. 1. – P. 7–12. – DOI: 10.3180 / ASPS.2020.05.0651.

АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ ОБОРОТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ КОНТИНГЕНТОВ ПАЦИЕНТОВ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С. И. Зброжек (Харьков)

Введение. В условиях пандемии коронавирусной инфекции актуальность организации доступности обращения лекарственных средств (ЛС) в учреждениях здравоохранения становится одним из главных направлений обеспечения прав пациентов в Украине. Мировая практика предусматривает, что для обеспечения лучших результатов и оптимизации расходов наибольший объём человеческих и финансовых ресурсов должен быть сконцентрирован на первичном уровне системы здравоохранения, а наименьший – на узкоспециализированном. **Целью работы** стало проведение анализа организации доступности обращения ЛС для пациентов в учреждениях здравоохранения разных уровней. **Материалы и методы.** Проанализированы локальные формуляры 33 учреждений здравоохранения Харьковской области по впервые разработанной автором статье методике на основании группировки по качественным и количественным показателям. Используются документальный, нормативно-правовой, статистический, табличный, графический и контентный методы анализа. **Результаты и их обсуждение.** По уровням оказания медицинской помощи и обращения ЛС учреждения здравоохранения были разделены на три группы: первая (первичный уровень) – городские поликлиники (15 учреждений), вторая (вторичный уровень) – родильные дома (3 учреждения), третья (третичный уровень) – узкопрофильные заведения (15 учреждений). Установлено, что самая высокая доступность обращения лекарственных средств ($f_i = 9$) с наибольшим номенклатурным диапазоном (152–281) наблюдается в третьей группе на уровне третичной медицинской помощи. **Выводы.** Организация доступности обращения ЛС в учреждениях здравоохранения первичного уровня ниже по сравнению с третичным уровнем медицинской помощи. Возник вопрос о необходимости проведения дальнейших углублённых исследований, направленных на совершенствование нормативно-правовой базы для повышения доступности обращения ЛС для пациентов, прежде всего на уровне оказания первичной медицинской помощи.

Ключевые слова: учреждения здравоохранения, организация обращения лекарственных средств, доступность, пациенты, контент-анализ.

ANALYSIS OF THE AVAILABILITY OF DRUG
CIRCULATION FOR VARIOUS PATIENT GROUPS
IN HEALTHCARE INSTITUTIONS

S. I. Zbrozhek (Kharkiv)

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. In the context of a pandemic of coronavirus infection, the relevance of organizing the availability of circulation of medicines in health care institutions is becoming one of the main areas of ensuring the rights of patients in Ukraine. World practice stipulates that in order to ensure the best results and optimize costs, the largest volume of human and financial resources should be concentrated at the primary level of the health care system, and the least at the highly specialized level. The **aim** of the work was to analyze the organization of the availability of circulation of medicines for patients in healthcare institutions of different levels. **Materials and methods.** Local forms of 33 health care institutions of the Kharkiv region were analyzed according to the methodology first developed by the author of the article on the basis of grouping by qualitative and quantitative indicators. Used documentary, regulatory, statistical, tabular, graphical and content analysis methods. **Results and discussion.** According to the levels of medical care and drug circulation, healthcare institutions were divided into three groups: the first group (primary level) – city polyclinics (15 institutions), the second group (secondary level) – maternity hospitals (3 institutions), the third group (tertiary level) – narrow-profile establishments (15 establishments). Found that the highest availability of medicines circulation ($f_i = 9$) with the largest nomenclature range (152–281) is observed in the third group at the level of tertiary care. **Conclusions.** The organization of the availability of circulation of medicines in primary health care institutions is lower in comparison with the tertiary level of medical care. The question arises about the need for further in-depth research aimed at improving the regulatory framework to increase the availability of medicines circulation for patients, primarily at the level of primary health care.

Key words: healthcare institutions, organization of drug circulation, availability, patients, content analysis.

I. G. HAYDUCHOK (Lviv, Ukraine)

INNOVATIVE APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

Lviv Medical Institute <pharm_law@ukr.net>

Introduction. In the current context of the spread of the coronavirus pandemic, the role of pharmacotherapy in the maintenance of immunopathological syndromes among patients with systemic diseases and patients with dual health disorders is growing. The need to adjust the pharmacotherapy regimens of systemic autoimmune diseases arises when addressing issues of quality, economic and physical availability of drugs in accordance with wholesale and retail prices. In continuation of the research, the aim of the work was to study and implement innovative approaches in the pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases by content analysis on the example of antiviral drugs for international nonproprietary name (INN) Acyclovir. **Materials and methods.** The information base of the study consisted of scientific works of foreign and domestic scientists on the topic of the article. The review of scientific sources of literature was carried out taking into account the recommendations of the Cochrane Society for PICO. The names of drugs were systematized by INN, trade names, the number of drugs, dosage forms. For the content analysis, the method of drug selection developed by the Department of Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education was used, which included seven criteria. **Discussion.** At the first stage of the study, a marketing analysis of the range of drugs for INN Acyclovir was performed. Medicines were selected, which according to the State Register of Medicines of Ukraine as of November 2020 were registered and allowed for circulation in health care facilities. After summarizing the processed data, a marketing list of drugs was compiled under the ATC code J05AB01 in accordance with the INN Acyclovir, which has 36 names of drugs. During the study, a discrete variation series of drug distribution was compiled, which indicates that the studied quantitative indicator of drug manufacturers fluctuates within the first group with the highest frequency ($f = 8$). A graphic discrete variation in the form of a distribution polygon was created. **Conclusions.** Innovative approaches to the pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases are the use of content analysis as an additional method in the study of pharmacotherapy of drugs. The study is based on the formalized method of qualitative and quantitative analysis of documents, which allows you to get a detailed picture of the selected clinical and pharmacological group of drugs – drugs by INN Aciclovir PBX code J05AB01. The analysis allows obtaining a complete description of the range and manufacturers of drugs approved for use.

Key words: evidence-based medicine; forensic pharmacy; pharmacotherapy; systemic autoimmune diseases; drugs, content analysis.

Introduction. In the current context of the spread of the coronavirus pandemic, the role of pharmacotherapy in the maintenance of immunopathological syndromes among patients with systemic diseases and patients with dual health disorders is growing. Despite numerous publications on COVID-19, currently conceptual thinking of the problem is only in its infancy. Pharmacotherapy of patients with systemic connective tissue diseases during the COVID-19 pandemic is one of the pressing issues. Further analysis of COVID-19 in patients with systemic autoimmune diseases is important [3, 4, 10, 23].

Among the systemic autoimmune diseases are systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, psoriasis, rheumatoid arthritis. Understanding immunopatholog-

ical syndromes among patients is important for making a correct diagnosis and ensuring proper pharmacotherapy. The introduction of innovative approaches in pharmacotherapy regimens when prescribing drugs of different clinical-pharmacological, classification-legal, nomenclature-legal groups is timely in the conditions of the COVID-19 pandemic. Thus, during the pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases, the use of innovative research methods influences the justification of the choice and replacement of drugs to avoid reducing their effectiveness, preventing side effects, taking into account contraindications [2, 5, 7, 18, 27, 28].

Separately, the need to adjust the pharmacotherapy regimens of systemic autoimmune diseases arises when addressing issues of quality, economic and physical availability of drugs in accordance with wholesale and retail prices. It is known that drugs for privileged categories of patients with systemic autoimmune diseases are purchased at the expense of the budget and are subject to release on a free basis or 50 % discount from their price. Today it is important to use modern, effective and safe drugs for pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases, which are selected on the principles of evidence-based medicine, forensic pharmacy, evidence-based pharmacy, medical and pharmaceutical law [16, 17, 21, 22].

Therefore, the introduction of innovative approaches in the pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases is a necessary and socially oriented scientific task. The social focus of pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases should be focused directly on patients. At the same time, a fair balance between the supply and demand of drugs must be implemented. Demand for drugs is formed by patients with systemic autoimmune diseases. The proposal is formed by domestic and foreign drug manufacturers. A fair balance cannot be achieved if patients do not receive the pharmacotherapy prescribed by the doctor on time and on time [12, 25].

Earlier, the experience of Finland and Poland in the organization of the health care system for pharmacotherapy of privileged categories of citizens was described [13, 26]. The use of pharmaco-economic approaches in pharmacotherapy of systemic vasculitis combined with cryoglobulinemic syndrome using antiviral drugs was justified in the study [14].

In continuation of research, the **aim** of the work was to study and implement innovative approaches in pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases through content analysis on the example of antiviral drugs at international nonproprietary name (INN) Acyclovir in healthcare facilities (hospitals, clinics, pharmacies).

Materials and methods. The information base of the study consisted of scientific works of foreign and domestic scientists on the topic of the article. The review of scientific sources of literature was carried out taking into account the recommendations of the Cochrane Society for PICO: P (population) – the population suffering from systemic autoimmune diseases; I (intervention) – pharmacotherapy, effective, safe, affordable drugs; C (comparator) – research technology; O (outcomes) – research results [9, 11, 15, 20, 24].

The names of drugs were systematized by INN, trade names, the number of drugs, dosage forms. The analysis on the basis of production was performed with the determination of the share of domestic and foreign drugs, by individual countries, manufacturing companies. Drugs clinical and pharmacological groups for pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases with diagnostic code of the ATC – Classification (ATC) ATC code J05AB01 was selected. The objects of the study were 36 drugs by the INN Aciclovir ATC-code J05AB01, which are registered in the State Register of drugs of Ukraine as of November 2020 [1, 14].

To conduct the content analysis, the method of drug selection developed by the Department of Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Head of the Department – Prof. Viktoriya Shapovalova) was used, which included seven criteria (Fig. 1).

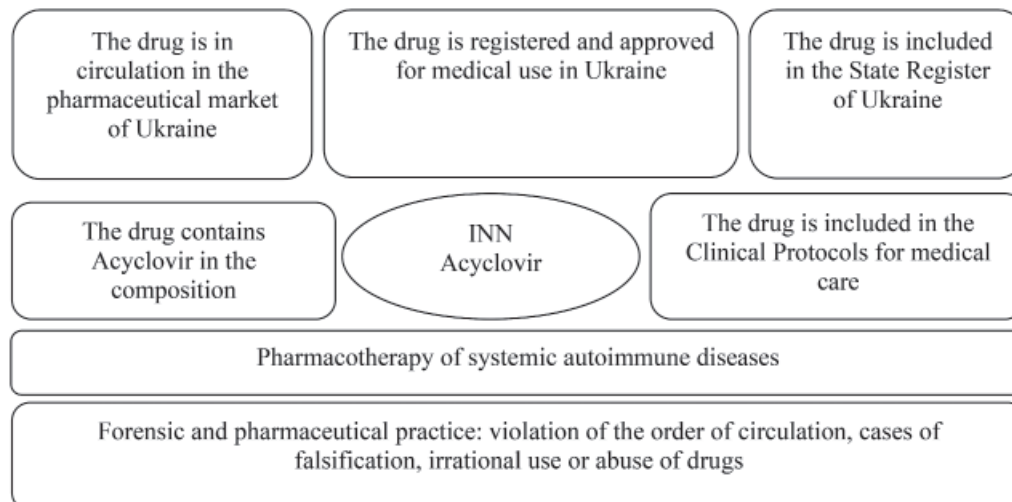


Fig. 1. Criteria for selection of drugs with international nonproprietary name Acyclovir for research [6, 8]

Content analysis was performed by grouping drugs by indicator relative to the drug manufacturer. The grouping indicator was understood as the country of the producer of drugs with INN Acyclovir, the products of which are registered in Ukraine. Content analysis of drugs was performed by manufacturers by grouping them using the Sturges formula and subsequent construction of discrete series of variations and the distribution polygon. The Sturges formula used to calculate the number of groups of drugs is as follows:

$$n = 1 + 3.322 \lg N,$$

where n – is the number of variations; N – is the number of drugs.

The boundaries of the step of certain groups of drugs were determined by the formula:

$$h = \frac{X_{\max} - X_{\min}}{n},$$

where h – is the magnitude of the step of the group; X_{\max} – the maximum number of manufacturers; X_{\min} – the minimum value of the number of manufacturers.

As additional research methods, normative-legal, documentary, clinical-pharmacological, marketing, tabular, forensic-pharmaceutical and graphic were used. Microsoft Excel 2010 was used to process the results and determine the consistency between the studied parameters (descriptive characteristics: minimum and maximum value, average value).

The research of the article is a fragment of research works of Lviv Medical Institute on the topic “Improvement of the drug circulation system during pharmacotherapy on the basis of evidence-based pharmacy and forensic pharmacy, organization, technology, biopharmacy and pharmaceutical law” (state registration number 0120U105348, terms 2021–2026), Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education on “Improving the organizational and legal procedure for providing patients with drugs from the standpoint of forensic pharmacy, organization and management of pharmacy” (state registration number 0116U003137, terms 2016–2020) and “Pharmaceutical and medical law: integrated approaches to the system of drug circulation from the standpoint of forensic pharmacy and organization of pharmaceutical business” (state registration number D/21U000031, terms 2021–2026) [15, 16, 19].

Research results and discussion. Americans are rightly considered inventors and leaders of content analysis, but in fact content analysis was first used in 1640 in Sweden. In general, it can be noted that nowadays no documentary research can be carried out without the use of the method of content analysis. This method continues its development and combines the best features of qualitative and quantitative methods with the advantages of formalized, quantified analysis. Based on the content analysis, our task was to list the qualitative and quantitative indicators of textual information on the use of drugs in pharmacotherapy regimens, as well as to quantify the data obtained. According to the clinical and pharmacological group for pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases were selected drugs that have the diagnostic code ATC – Classification (ATC): J05 Antiviral agents for systemic use; J05A Direct acting antivirals; J05AB01 antiviral agents for systemic use according to INN Acyclovir [1].

At the first stage of the study, a marketing analysis of the range of drugs by INN Acyclovir was performed. During the marketing analysis of the range of drugs on the national market, an information array of marketing information about drugs was initially formed using the content analysis of official reference publications. Medicines were selected, which according to the State Register of Medicines of Ukraine as of October 2020 were registered and allowed for circulation in healthcare institutions. After summarizing the processed data, a marketing list of drugs of the ATC-code J05AB01 according to the INN Acyclovir was compiled, which includes 36 names of drugs (Table 1).

Table 1. Marketing analysis of drugs of the ATC-code J05AB01 according to International nonproprietary name Acyclovir for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Trade name / Manufacturer	Dosage form, strength, amount per unit
Zoviraks / Glaxo Wellcome SA, Great Britain	Cream 5 %
Aciclovir / Belupo, Croatia	Cream 5 %
Agerp / Sperko Ukraine, Ukraine	Cream 5 %
Atsik / Salutas Pharma GmbH, Germany	Cream 5 %
Zoviraks duo / Glaxo Wellcome SA, Great Britain	Cream 5 %
Lipster / JSC “Farmak”, Ukraine	Cream 5 %
Aciclovir / Pharmaceutical Factory LTD, Ukraine	Ungventum 2,5 %
Herpevir / PJSC “Kyivmedpreparat”, Ukraine	Tablets 200 mg
Medovir / Medokemi LTD, Cyprus	Tablets 400 mg
Medovir / Medokemi LTD, Cyprus	Tablets 800 mg
Aciclovir-Darnitsa, PJSC “Pharmaceutical firm” Darnitsa “, Ukraine	Tablets 200 mg
Aciclovir 200 Stada, Herds Arnzeimittel AG, Germany	Tablets 200 mg
Atsik / Salutas Pharma GmbH, Germany	Tablets 200 mg
Aciclovir-Astrafarm, LLC “Astrafarm”, Ukraine	Tablets 200 mg
Zoviraks / Glaxo Wellcome SA, Spain	Tablets 200 mg
Viroleks / KRKA, Novo mesto, Slovenia	Tablets 200 mg
Aciclovir / Lekhim-Kharkiv Private Joint-Stock Company, Ukraine	Tablets 200 mg
Aciclovir 200 Stada / Herds Arnzeimittel AG, Germany	Tablets 400 mg
Atsik / Salutas Pharma GmbH, Germany	Tablets 400 mg
Aciclovir 200 Stada / Stada Herds Arnzeimittel AG, Germany	Tablets 800 mg
Aciclovir-Farmak / JSC “Farmak”, Ukraine	Tablets 200 mg
Herpevir / PJSC “Kyivmedpreparat”, Ukraine	Tablets 200 mg
Herpevir / PJSC “Kyivmedpreparat”, Ukraine	Tablets 200 mg

End of table 1

Trade name / Manufacturer	Dosage form, strength, amount per unit
Lipster / JSC "Farmak", Ukraine	Tablets 400 mg
Lipster / JSC "Farmak", Ukraine	Tablets 200 mg
Lipster / JSC "Farmak", Ukraine	Tablets 800 mg
Geviran / Pharmaceutical plant "Polpharma" SA, Poland	Tablets 200 mg
Geviran / Pharmaceutical plant "Polpharma" SA, Poland	Tablets 400 mg
Geviran / Pharmaceutical plant "Polpharma" SA, Poland	Tablets 800 mg
Aciclovir –Belmed / Belmedpreparaty, Republic of Belarus	Powder for infusion 250 mg
Aciclovir - Belmed / Belmedpreparaty, Republic of Belarus	Powder for infusion 500 mg
Zoviraks / Glaxo Wellcome SA, Italy	Powder for infusion 250 mg
Viroleks / KRKA, dd, Novo mesto, Slovenia	Powder for infusion 250 mg
Herpevir / PJSC "Kyivmedpreparat", Ukraine	Powder for infusion 250 mg
Medovir / Medocemi LTD, Cyprus	Powder for infusion 250 mg
Medovir / Medocemi LTD, Cyprus	Powder for infusion 500 mg

To conduct the next stage of content analysis to study the balance of supply and demand, the studied drugs were distributed by manufacturers and the number of drugs in circulation on the pharmaceutical market of Ukraine (Table 2).

Table 2. Primary data for content analysis from the list of drug manufacturers according to International nonproprietary name Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Manufacturer	Quantity of drugs
Belupo, Croatia	1
Glaxo Wellcome SA, Spain	1
Glaxo Wellcome SA, Italy	1
PJSC "Pharmaceutical firm" Darnitsa ", Ukraine	1
Lekhim-Kharkiv Private Joint-Stock Company, Ukraine	1
Sperko Ukraine, Ukraine	1
LLC "Astrafarm", Ukraine	1
Pharmaceutical Factory LTD, Ukraine	1
Glaxo Wellcome SA, Great Britain	2
KRKA, Novo mesto, Slovenia	2
Belmedpreparaty, Republic of Belarus	2
Salutas Pharma GmbH, Germany	3
Stada Herds Arzneimittel AG, Germany	3
Pharmaceutical plant "Polpharma" SA, Poland	3
Medokemi LTD, Cyprus	4
PJSC "Kyivmedpreparat", Ukraine	4
JSC "Farmak", Ukraine	5
Total	36

There are drugs from 17 manufacturers (Table 2) in circulation. The number of names of drugs from these manufacturers is from one to five items. When calculating the number of drugs produced by different pharmaceutical manufacturers, the number of groups (five groups) and the step of the group (0.8–1) were determined (Table 3).

According to the calculations, the studied drugs with acyclovir were divided into 5 groups by 17 manufacturers (Tables 4–8).

Manufacturers and the number of names of drugs with acyclovir, included in the first group are given in Table 4.

Table 3. Determination of the limit of the group step in the generalization of data by drug manufacturers according to International nonproprietary name Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Group No.	The initial value of the step	The final value of the step
1 st group	1	1
2 nd group	2	2
3 rd group	3	3
4 th group	4	4
5 th group	5	5

Table 4. Manufacturers and number of names of the first group of drugs according to International nonproprietary name Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Manufacturer	Number of items
Belupo, Croatia	1
Glaxo Wellcome SA, Spain	1
Glaxo Wellcome SA, Italy	1
PJSC "Pharmaceutical firm" Darnitsa ", Ukraine	1
Lekhim-Kharkiv Private Joint-Stock Company, Ukraine	1
Sperko Ukraine, Ukraine	1
LLC "Astrafarm", Ukraine	1
Pharmaceutical Factory LTD, Ukraine	1
Total	8

Based on the data obtained in Tables 4–8, we can analyze the pharmaceutical market for drug manufacturers whose products are in demand in the pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases. The first group included five domestic manufacturers and three foreign manufacturers, each of which provides pharmacotherapy with only one drug. In the range of the second group there are three foreign manufacturers of Acyclovir, which have approximately equal shares (about 33%) to provide pharmacotherapy (Table 5).

Table 5. Manufacturer and number of names of the second group of drugs according to INN Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Manufacturer	Number of items
Glaxo Wellcome SA, Great Britain	2
KRKA, Novo mesto, Slovenia	2
Belmedpreparaty, Republic of Belarus	2
Total	6

Manufacturers and the number of names of drugs with acyclovir, included in the third group are presented in table. 6.

Table 6. Manufacturers and number of names of the third group of drugs according to INN Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Manufacturer	Number of items
Salutas Pharma GmbH, Germany	3
Stada Herds Arzneimittel AG, Germany	3
Pharmaceutical plant " Polpharma " SA, Poland	3
Total	9

The offer in the third group is shared by three foreign producers (66 % – Germany; 34 % – Poland). In general, the number of names of drugs in the third group is more than 50 % compared to the second group. Based on this, we can assume that the balance of “demand-supply” in the third group is close to what is desired for patients.

Manufacturers and the number of names of drugs with acyclovir, included in the fourth group are presented in table. 7.

Table 7. Manufacturers and number of names of the fourth group of drugs according to INN Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Manufacturer	Number of items
Medokemi LTD, Cyprus	4
PJSC “Kyivmedpreparat”, Ukraine	4
Total	8

Based on the data in Table 7, the fourth group included two producers from Cyprus (50 % share) and Ukraine (50 % share). The balance of “supply and demand” in the fourth group is on a par with the first group.

Manufacturers and the number of names of drugs with acyclovir, included in the fifth group are presented in Table 8.

Table 8. Manufacturers and number of names of the fifth group of drugs according to INN Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Manufacturer	Number of items
JSC “Farmak”, Ukraine	5
Total	5

In the fifth group there is one domestic drug manufacturer with Acyclovir – JSC “Farmak”, which has five names of drugs. It can be assumed that this manufacturer provides pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases with affordable drugs with acyclovir and its products are in greater demand among patients.

Based on the content analysis of drugs by manufacturers and quantitative indicators, statistical processing of research results was performed by constructing discrete variation series and polygons of distribution of the obtained data. The discrete variation series is given in Table 9.

Table 9. Discrete variation series of drugs according to International nonproprietary name of the Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

Group No.	Group range	Frequency, f_i
1	1	8
2	2	3
3	3	3
4	4	2
5	5	1

The obtained discrete variation series of drug distribution indicates that the studied quantitative indicator of drug manufacturers varies within the first group with the highest frequency ($f_i = 8$). Graphically discrete variation series of the studied drugs is presented in Fig. 2 in the form of a distribution polygon.

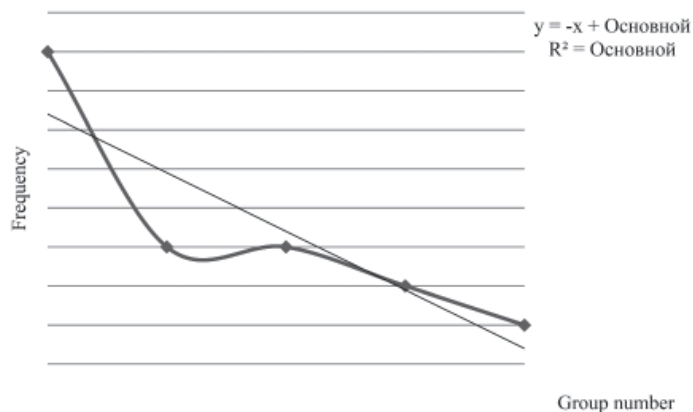


Fig. 2. Discrete variation series of drugs according to international nonproprietary name Acyclovir ATC-code J05AB01 for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases

In the first group most producers (8), the share of Ukraine – more than 60 %; Croatia, Spain, Italy – the same, about 13 %. However, these eight manufacturers supply one drug, which cannot meet the full needs of patients with systemic autoimmune diseases. Thus, the results of the study indicate that there is no proper balance between supply and demand of drugs according to the INN of the Aciclovir for the pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases.

Conclusions. An innovative feature of the study is that the content analysis is based on the creation of a media-neutral framework for the classification of efficacy descriptions. Innovative approaches to pharmacotherapy of systemic autoimmune diseases are the use of content analysis as an additional method in the study of pharmacotherapy of drugs. The study is based on the formalized method of qualitative and quantitative analysis of documents, which allows obtaining a detailed view of the selected clinical and pharmacological group of drugs – INN Acyclovir ATC code J05AB01. The analysis allows obtaining a complete description of the range and manufacturers of drugs approved for use. Content analysis is a widely used innovative method of analysis of pharmacotherapy schemes for systemic connective tissue diseases. Further studies needed in order to propose patient-oriented approach for proper pharmaceutical therapy for pharmacotherapy of patients with systemic autoimmune diseases.

Gratitude. Author thanks the administration, doctors and nurses of the Lviv Medical Institute LLC, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Danylo Halytsky Lviv National Medical University, for their help and support when working with clinical protocols and drugs during a qualitative study.

Conflict of interests. There is no conflict of interest to disclose for each author.

References

1. *АТС-класифікація.* – Компендіум on-line. – <http://www.compendium.com.ua/atc>
2. *Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов В. В.* Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії ревматоїдного артриту. Інформаційний лист про нововведення Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України. – 2021. – № 36–2021. – 7 с.
1. *АТС-klasifikasiya.* – Compendium on-line. – <http://www.compendium.com.ua/atc>
2. *Gajduchok I. G., Shapovalova V. O., Shapovalov V. V., Shapovalov V. V.* Rezhim kontrolyu likars'kih zasobiv dlya farmakoterapii revmatoidnogo artritu. Informacijnij list pro novovvedennya Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni. – K.: Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni. – 2021. – № 36–2021. – 7 p.

3. *Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов В. В.* Режим контролю антибактеріальних лікарських засобів для фармакоterapiї коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів з дуальними розладами. Інформаційний лист про нововведення Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України. – 2020. – № 230–2020. – 6 с.
4. *Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов В. В.* Режим контролю лікарських засобів для фармакоterapiї коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих на системні захворювання. Інформаційний лист про нововведення Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України. – 2020. – № 225–2020. – 6 с.
5. *Гайдучок І. Г., Шаповалова В. О., Шаповалов (мол.) В. В., Шаповалов В. В.* Режим контролю лікарських засобів для фармакоterapiї васкуліту Шенлейн – Геноха: Інформаційний лист про нововведення Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. – № 64–2021. – 7 с.
6. *Гудзенко А. О., Осинцева А. О., Шаповалова В. О. та ін.* Контент-аналіз обігу спиртових лікарських засобів за лікарською формою та реєстраційними посвідченнями. – Авт. право 79473 (Україна). – Заявка № 80713 від 24.05.2018. – Оpubl. 01.06.2018.
7. *Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П.* Аналіз захворюваності та поширеності на псоріаз в Україні та в Полтавській області // Вісн. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2014. – Т. 14, Вип. 3. – С. 72–76.
8. *Шаповалова В. О., Зброжек С. І., Шаповалов (мол.) В. В., Шаповалов В. В.* Контент-аналіз аптечних закладів України, де виготовляють екстемпоральні лікарські засоби // Здоров'я суспільства. – 2017. – Т. 6, № 3–4. – С. 77–83. – DOI: 10.22141/2306-2436.6.3.2017.123498
9. *Anderson P. D., O'Donnell J.* The Forensic Pharmacist. Drug Injury: Liability, Analysis, and Prevention // Hardcover. – 2017. – Vol. 23. – P. 761–770.
10. *Beketova T. V., Blank L. M., Lila A. M.* COVID-19 in a patient with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving anti-B cell therapy (rituximab) // Rheumatology Science and Practice. – 2019. [Internet]. https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2889?locale=ru_RU#
11. *Christy J., Ledford W.* Content Analysis of Internet Marketing Strategies: How Pharmaceutical Companies Communicate about Contraceptives with Consumers Online // J. Med. Internet Res. – 2009. – <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1080/15245000903038308>
12. *Davis J.* Content analysis of efficacy descriptions on branded pharmaceutical websites // J. of Med. Marketing. – 2012. – Vol. 12, N. 4. – P. 211–220. – DOI:10.1177/1745790412465425
13. *Gudzenko A.* Experience of Finland in the field of pharmaceutical provision of certain categories of the population // Actual problems of medicine and pharmacy. – 2020. – Vol. 1, N. 1–2. – <https://apmplmi.com>
3. *Gajduchok I. G., Shapovalova V. O., Shapovalov V. V., Shapovalov V. V.* Rezhim kontrolyu antibakterial'nih likars'kih zasobiv dlya farmakoterapii koronavirusnoi hvorobi (COVID-19) u pacientiv z dual'nimi rozladami. Informacijnij list pro novovvedennya Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni. – K.: Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni. – 2020. – № 230–2020. – 6 p.
4. *Gajduchok I. G., Shapovalova V. O., Shapovalov V. V., Shapovalov V. V.* Rezhim kontrolyu likars'kih zasobiv dlya farmakoterapii koronavirusnoi hvorobi (COVID-19) u hvorih na sistemni zahvoryuvannya. Informacijnij list pro novovvedennya Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni. – K.: Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni. – 2020. – № 225–2020. – 6 p.
5. *Gajduchok I. G., Shapovalova V. O., Shapovalov (Mol.) V. V., Shapovalov V. V.* Rezhim kontrolyu likars'kih zasobiv dlya farmakoterapii vaskulitu Shenlejn – Genoha: Informacijnij list pro novovvedennya Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni. – K.: Ukrmedpatentinform MOZ Ukraïni, 2021. – № 64–2021. – 7 p.
6. *Gudzenko A.O., Osinceva A.O., Shapovalova V.O. ta in.* Kontent-analiz obigu spirtovih likars'kih zasobiv za likars'koyu formoyu ta reestracijnimi posvidchennyami. – Avtors'ke pravo 79473 (Ukraïna). – Zayavka № 80713 vid 24.05.2018. – Opubl. 01.06.18.
7. *Emchenko Ya. O., Ishchejkin K. E., Kajdashev I. P.* Analiz zahvoryuvanosti ta poshirenosti na psoriaz v Ukraïni ta v Poltavs'kij oblasti. – Visnik VDNZU «Ukraïns'ka medichna stomatologichna akademiya». – 2014. – T. 14, Vip. 3. – P. 72–76.
8. *Shapovalova V.O., Zbrozhek S.I., Shapovalov (Mol.) V. V., Shapovalov V. V.* Kontent-analiz aptechnih zakladiv Ukraïni, de vigitovlyayut' ekstemporal'ni likars'ki zasobi // Zdorov'ya suspil'stva. – 2017. – T. 6, № 3–4. – P. 77–83. – DOI: 10.22141/2306-2436.6.3.2017.123498

14. *Hayduchok I.* Pharmacotherapy of Systemic Vasculitis Combined with Cryoglobulinemic Syndrome using Pharmacoeconomic Approaches // *Global J. of Health Science.* – 2021. – Vol. 13, N. 7. – P. 78–88. DOI: 10.5539/gjhs.v13n7p78.– <https://doi.org/10.5539/gjhs.v13n7p78>
15. *Hayduchok I.* Pharmacotherapy of immunopathological syndromes among patients with systemic lupus erythematosus based on ABC/VEN analysis // *Acta Scientific Medical Science.* – 2021. – Vol. 5, Iss. 6. – P. 67–73. – DOI: 10.31080/ASMS 2020.05.0925
16. *Hayduchok I., Shapovalov V.* Organizational and legal measures of state control of reforming and modernizing the health care on principles of pharmaceutical and medical law // *Actual problems of medicine and pharmacy.* – 2020. – Vol. 1, N. 1–2. – <https://apmplmi.com>
17. *Management Science for Health.* – Managing Medicines Selection. – Managing Access to Medicines and Health Technologies. – USA: Arlington, 2012. – P. 16.1–16.15.
18. *Parnes O.* Autoimmune disease // *The Lancet.* – 2018. – Vol. 367. – P. 389.
19. *Shapovalov (Jr.) V., Gudzenko A., Komar L.* et al. Concerning the importance of forensic and pharmaceutical researches to improve patients' accessibility to medicines // *Pharmacia.* – 2017. – Vol. 65, N. 2. – P. 23–29.
20. *Shapovalov (Jr.) V., Gudzenko A., Shapovalova V.* et al. Forensic and pharmaceutical study of the presence of a causal link between the degree of alcohol abuse and qualification level of the respondents // *Pharmacia.* – 2017. – Vol. 66, N. 3. – P. 31–39.
21. *Shapovalov (Jr.) V., Zbrozhek S., Gudzenko A.* et al. Organizational and legal analysis of the pharmaceutical provision for the most common diseases of society // *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* – 2018. – Vol. 51, N. 18. – P. 118–124.
22. *Shapovalova V.* System of drugs circulation based on medical and pharmaceutical law // *Actual problem of medicine and pharmacy.* – 2020. – Vol. 1, N. 1–2. – <http://apmplmi.com>
23. *Shapovalova V. O., Zbrozhek S. I., Shapovalov (Jr.) V. V., Shapovalov V. V.* Coronavirus disease pandemic 2019: growth of epidemic dangers // *Acta scientific pharmaceutical sciences.* – 2020. – Vol. 4, N. 7. – P. 61–68.
24. *Shapovalova V. A., Zbrozhek S. I., Shapovalov V. V., Shapovalov V. V.* Forensic pharmacy: some risk factors in the formation of addictive health disorders // *Acta Scientific Pharmaceutical Science.* – 2021. – Vol. 4, N. 1. – P. 7–12. – DOI: 10.3180 / ASPS.2020.05.0651
25. *Shapovalova V. A., Zbrozhek S. I., Shapovalov V. V., Shapovalov V. V.* Organizational and legal evaluation of availability of medicines' circulation for cancer patients // *Pharmacia.* – 2018. – Vol. 65, N. 2. – P. 17–22.
26. *Shapovalov V. V. (Jr.), Gudzenko A. O., Shapovalova V. A.* et al. Experience of Poland concerning and organization of healthcare system for the pharmaceutical provision for privileged categories of citizens. – A Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Kyiv: MCNIP, 2019. – P. 16–22.
27. *Shapovalov V.* Use of innovative technologies in pharmacotherapy with target nanotherapy on the principles of evidence-based medicine and pharmacy // *Actual problem of medicine and pharmacy.* – 2020. – Vol. 1, N 1–2. – <http://apmplmi.com>
28. *Takakubo K., Konttinen Y.* Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Vol. 37, N. 3. – P. 341–346.

ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ СИСТЕМНИХ АУТОІМУННИХ ХВОРОБ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

I. Г. Гайдучок (Львів)

Вступ. В сучасних умовах поширення коронавірусної пандемії зростає роль фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів у хворих на системні хвороби та пацієнтів з дуальними розладами здоров'я. Необхідність корекції схем фармакотерапії системних аутоімунних хвороб з'являється при вирішенні питань щодо якості, економічної та фізичної доступності лікарських засобів у відповідності до оптово-роздрібних цін. В продовження досліджень **метою роботи** стало вивчення та впровадження інноваційних підходів у фармакотерапію системних аутоімунних хвороб шляхом контентного аналізу на прикладі противірусних препаратів за Міжнародною непатентованою назвою (МНН) ацикловір. **Матеріали та методи.** Інформаційну базу дослідження склали наукові праці іноземних та вітчизняних вчених за темою статті. Огляд наукових джерел літератури було проведено із врахуванням рекомендацій Кокрейнівського товариства за РІСО. Найменування лікарських препаратів були систематизовані за МНН, торговельними назвами, за кількістю лікарських препаратів, лікарських форм. Для проведення контентного аналізу було використано роз-

роблену кафедрою медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти методику відбору лікарських засобів (ЛЗ), яка включала сім критеріїв. **Обговорення.** На першому етапі дослідження було проведено маркетинговий аналіз асортименту ЛЗ за МНН ацикловір. Обрано ЛЗ, які, за даними Державного реєстру ЛЗ України станом на листопад 2020 р., були зареєстровані та дозволені до обігу в закладах охорони здоров'я. Після узагальнення опрацьованих даних було складено маркетинговий перелік ЛЗ за АТС кодом J05AB01 відповідно до МНН ацикловір, який налічує 36 найменувань ЛЗ. Під час проведення дослідження складено дискретний варіаційний ряд розподілення ЛЗ, який вказує на те, що досліджувані кількісний показник виробників ЛЗ коливається в межах першої групи з найвищою частотою ($f_i = 8$). Створено графічний дискретний варіаційний у вигляді полігону розподілення. **Висновки.** Інноваційні підходи до фармакоterapiї системних аутоімунних хвороб полягають в застосуванні контент-аналізу в якості додаткового методу у вивченні забезпечення фармакоterapiї ЛЗ. Вивчення відбувається з позиції формалізованого методу якісного та кількісного аналізу документів, що дозволяє отримати детальне уявлення про обраної клініко-фармакологічної групи ЛЗ – ЛЗ за INN aciclovir (АТС-код J05AB01). Проведений аналіз дозволяє отримати повну характеристику асортименту і виробників препаратів, дозволених до застосування.

Ключові слова: доказова медицина; судова фармація; фармакоterapiя; системні аутоімунні хвороби; лікарські засоби; контент-аналіз.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

И. Г. Гайдучок (Львов)

Введение. В современных условиях распространения коронавирусной пандемии возрастает роль фармакоterapiи сопровождения иммунопатологических синдромов у больных с системными заболеваниями и больных с дуальными расстройствами здоровья. Необходимость коррекции схем фармакоterapiи системных аутоиммунных заболеваний появляется при решении вопросов качества, экономической и физической доступности лекарственных средств (ЛС) в соответствии с оптово-розничными ценами. **Целью работы** стало изучение и внедрение инновационных подходов в фармакоterapiи системных аутоиммунных болезней путём контентного анализа на примере противовирусного препарата по Международному непатентованному названию (МНН) ацикловир. **Материалы и методы.** Информационную базу исследования составили научные труды зарубежных и отечественных учёных по теме статьи. Обзор научных источников литературы был проведён с учётом рекомендаций Кокрейновского общества по RICO. Наименование ЛС были систематизированы по МНН, торговым названиям, по количеству ЛС, лекарственной формы. Для проведения контентного анализа была использована разработанная кафедрой медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования методика отбора ЛС, которая включала семь критериев. **Обсуждение.** На первом этапе исследования был проведён маркетинговий аналіз асортимента ЛС по МНН ацикловір. Отобраны ЛС, которые, по данным Государственного реестра лекарственных средств Украины по состоянию на ноябрь 2020 г., были зарегистрированы и разрешены к применению в учреждениях здравоохранения. После обобщения обработанных данных был составлен маркетинговий перечень ЛС по АТС коду J05AB01 в соответствии с МНН ацикловір, который насчитывает 36 наименований ЛС. Во время проведения исследования составлен дискретный вариационный ряд распределения ЛС, указывающий на то, что исследуемый количественный показатель производителей ЛС колеблется в пределах первой группы с наивысшей частотой ($f_i = 8$). Построен графический дискретный вариационный в виде полигона распределения. **Выводы.** Инновационные подходы к фармакоterapiи системных аутоиммунных болезней заключаются в применении контент-анализа в качестве дополнительного метода в изучении обеспечения фармакоterapiи ЛС. Изучение происходит с позиции формализованного метода качественного и количественного анализа документов, позволяет получить детальное представление о выбранной клинико-фармакологической группе ЛС – ЛС по МНН ацикловір (АТС-код J05AB01). Проведённый анализ позволяет получить полную характеристику асортимента и производителей препаратов, разрешённых к применению.

Ключевые слова: доказательная медицина; судебная фармація; фармакоterapiя; системные аутоиммунные болезни; лекарственные средства; контент-анализ.

3MCT