



INNOVATIONS IN MODERN MEDICINE AND BIOLOGY

Collective monograph

ISBN 979-8-88757-554-4

DOI 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3

BOSTON(USA)-2022

ISBN – 979-8-88757-554-4

DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3

*Innovations in modern
medicine and biology*

Collective monograph

Boston 2022

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN – 979-8-88757-554-4

DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3

Authors – Rusnak I., Chepurna A., Korz A., Vydyborets S., Melnyk U., Perekhrestenko T., Popovych M., Rishko M., Moroz G., Derpak Y., Perekhrestenko T., Goryainova N., Коляда Н., Остапенко А., Скоробогатий В., Гусакова О., Кокоркин Д., Кулачек В., Павлюк В., Галак В., Харук Н. Skliarov P., Fedorenko S., Naumenko S., Bilyi D., Onyshchenko O., Дубко А.Г., Лебедев О.В., Подпрятков С.С., Бондаренко О.Ф., Tomchuk V., Кричковська А., Левік В., Монька Н., Хоменко А., Бучкевич І., Кричковська Л.В., Куценко С.А., Близнюк О.М., Грицаєнко Ю.А., Щербак Е.В., Dryha N., Smiianov V., Baieva O., Kovalenko O., Svizhak V.

REVIEWER

Vydyborets Stanislav – Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the Shupik National Healthcare University of Ukraine.

Slabkyi Hennadii – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University.

Published by Primedia eLaunch

<https://primediaelaunch.com/>

Text Copyright © 2022 by the International Science Group(ig-konf.com) and authors.

Illustrations © 2022 by the International Science Group and authors.

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

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

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

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

The recommended citation for this publication is:

Innovations in modern medicine and biology: collective monograph / Chepurna A., Korz A., Vydyborets S. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2022. 267 p. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3

TABLE OF CONTENTS

| | | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | CLINICAL MEDICINE | |
| 1.1 | <p>Chepurna A.¹, Korz A.², Vydyborets S.¹</p> <p>THE MAIN PARAMETERS OF IRON METABOLISM IN PRIMARY BLOOD DONORS</p> <p>¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, department of hematology and transfusiology, Kyiv, Ukraine</p> <p>² Communal non-profit enterprise «Kyiv Municipal Blood Center» of executive body of the Kyiv City Council (Kyiv City State Administration), Kyiv, Ukraine</p> | 7 |
| 1.2 | <p>Melnyk U.¹, Perekhrestenko T.¹, Vydyborets S.¹</p> <p>MODERN TREATMENT STRATEGY OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA</p> <p>¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine</p> | 21 |
| 1.3 | <p>Popovych M.¹, Rishko M.¹</p> <p>IRON DEFICIENCY ANEMIA IN TRANSCARPATHIA HIGH MOUNTAIN REGION: RELEVANCE, DIAGNOSIS AND COMPREHENSIVE TREATMENT</p> <p>¹ Uzhorod National University, Uzhorod, Ukraine</p> | 40 |
| 1.4 | <p>Vydyborets S.¹, Moroz G.¹, Derpak Y.¹, Perekhrestenko T.¹, Goryainova N.²</p> <p>ACQUIRED HAEMOPHILIA</p> <p>¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv</p> <p>² Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine, Kyiv</p> | 67 |
| 1.5 | <p>Коляда Н.¹, Остапенко А.², Скоробогатий В.¹, Гусакова О.¹, Кокоркин Д.¹</p> <p>ДІАГНОСТИКА ТА КОНТРОЛЬ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ МІКОПЛАЗМОВОЇ ІНФЕКЦІЇ</p> <p>¹ Кафедра оториноларингології Запоріжжя, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України</p> <p>² Кафедра клінічної лабораторної діагностики та лабораторної імунології, Запоріжжя, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»</p> | 87 |
| 1.6 | <p>Руснак І.¹, Кулачек В.², Павлюк В.¹, Галак В.¹, Харук Н.¹</p> <p>МОДЕРНІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО - СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ СУЧАСНИХ ПРОГРАМ ХАРЧУВАННЯ</p> <p>¹ Кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет</p> <p>² Кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет</p> | 96 |

| | | |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2. INNOVATION | | |
| 2.1 | Skliarov P. ¹ , Fedorenko S. ² , Naumenko S. ² , Bilyi D. ¹ , Onyshchenko O. ² INNOVATIONS OF VETERINARY REPRODUCTOLOGY IN COLLABORATION WITH RELATED SCIENCES ¹ Department of Veterinary Surgery and Reproduction, Dnipro State Agrarian and Economics University ² Department of Veterinary Surgery and Reproduction, State Biotechnological University | 104 |
| 2.2 | Дубко А.Г. ¹ , Лебедев О.В. ² , Подпратов С.С. ³ , Бондаренко О.Ф. ⁴ МЕТОДИ І АПАРАТУРА ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТРОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ¹ Відділ зварювання та споріднених технологій в медицині та екології, Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України; Кафедра біомедичної інженерії, Національний технічний університет, «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ² Кафедра біомедичної інженерії, Національний технічний університет, «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ³ Київська міська клінічна лікарня №1 ⁴ Кафедра електронних пристроїв та систем, Національний технічний університет, «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» | 128 |
| 3. PHARMACY | | |
| 3.1 | Tomchuk V. ¹ SOME ASPECTS OF THE PRODUCTION TECHNOLOGY OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE FORM OF SUPPOSITORS ¹ Pharmaceutical Technology and Biopharmacy department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine | 150 |
| 3.2 | Кричковська А. ¹ , Левік В. ¹ , Монька Н. ¹ , Хоменко А. ² , Бучкевич І. ¹ АНАЛІЗ ІМІДЖУ ТА ОСНОВНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОВІДНИХ СВІТОВИХ ВИРОБНИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ¹ Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка» ² Кафедра менеджменту і міжнародного підприємництва, Національний університет «Львівська політехніка» | 164 |
| 3.2.1 | КОМПАНІЯ PFIZER | 167 |
| 3.2.1.1 | ІСТОРІЯ КОМПАНІЇ | 167 |
| 3.2.1.2 | АСОРТИМЕНТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ | 170 |
| 3.2.1.3 | ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ | 171 |

| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.1.4 | РОЗРОБКА НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ | 176 |
| 3.2.2 | КОМПАНІЯ JOHNSON&JOHNSON | 177 |
| 3.2.2.1 | ІСТОРІЯ КОМПАНІЇ | 177 |
| 3.2.2.2 | АСОРТИМЕНТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ КОМПАНІЇ JOHNSON & JOHNSON | 179 |
| 3.2.2.3 | ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ КОМПАНІЇ JOHNSON & JOHNSON | 180 |
| 3.2.3 | ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ ROCHE | 184 |
| 3.2.3.1 | ІСТОРІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПАНІЇ ROCHE | 184 |
| 3.2.3.2 | АСОРТИМЕНТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ КОМПАНІЇ ROCHE | 185 |
| 3.2.3.3 | ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ КОМПАНІЇ ROCHE | 186 |
| 3.2.3.4 | РОЗРОБКА НОВИХ ЛЗ ТА КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ КОМПАНІЇ ROCHE | 188 |
| 3.2.4 | ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ NOVARTIS | 189 |
| 3.2.4.1 | ІСТОРІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПАНІЇ NOVARTIS | 189 |
| 3.2.4.2 | АСОРТИМЕНТ ЛЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПАНІЇ NOVARTIS | 190 |
| 3.2.5 | ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ ABBVIE | 195 |
| 3.2.5.1 | ІСТОРІЯ КОМПАНІЇ ABBVIE | 195 |
| 3.2.5.2 | АСОРТИМЕНТ ЛЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПАНІЇ ABBVIE | 196 |
| 3.2.5.3 | ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПАНІЇ ABBVIE | 196 |
| 3.2.6 | ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ MERCK & CO | 198 |
| 3.2.6.1 | ІСТОРІЯ КОМПАНІЇ MERCK & CO | 198 |
| 3.2.6.2 | АСОРТИМЕНТ ЛЗ MERCK & CO | 200 |
| 3.2.6.3 | ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ КОМПАНІЇ MERCK & CO | 202 |
| 3.3 | Кричковська Л.В. ¹ , Куценко С.А. ¹ , Близнюк О.М. ¹ , Грицаєнко Ю.А. ¹ , Щербак Е.В. ² ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В КАРОТИНВМІСНИХ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ЗРАЗКАХ ¹ Національний технічний університет «ХП», м. Харків, Україна ² Харківська національна зооветеринарна академія, м. Харків, Україна | 208 |

| | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4. | PREVENTIVE MEDICINE | |
| 4.1 | <p>Dryha N.¹, Smiiianov V.¹</p> <p>IMPLEMENTATION AND APPLICATION OF INFORMATION AND COMMUNICATION SYSTEM WITH A FEEDBACK FUNCTION FOR IMPROVAL OF QUALITY OF MEDICAL CARE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT THE PRIMARY LEVEL DURING COVID-19 PANDEMIC</p> <p>¹ Department of Public Health, Sumy State University</p> | 219 |
| 5. | VIRUSES | |
| 5.1 | <p>Baieva O.¹, Kovalenko O.¹, Svizhak V.¹</p> <p>INFLUENZA VIRUS INFECTION IN HUMAN: EPIDEMIOLOGY; GENETICS; PATOGENESIS; PROPHYLACTICS</p> <p>¹ Department of Public Health and Microbiology, PHEE «Kyiv Medical University»</p> | 230 |
| | REFERENCES | 239 |

SECTION 1. CLINICAL MEDICINE

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3.1.1

1.1 The main parameters of iron metabolism in primary blood donors

Вступ. Звісно, залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності всіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, ферментів, які каталізують реакції утворення енергії і контролюють перебіг метаболічних процесів [1]. У той же час надлишок вільного заліза призводить до локального пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо живителя для посилення процесів свого розмноження. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку [2-4]. Основна кількість заліза, що необхідне організму для процесів синтезу, надходить із макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізов'язуючі елементи (IRE) та залізов'язуючий протеїн (IRP) [5-6].

В процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь ряд білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреби у них для організму [7,8]. При зменшенні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується [5,6]. На різних етапах даного процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP, від взаємодії яких залежить експресія рецептору трансферину (ТфР) у дуоденальних

криптах і, відповідно, всмоктування заліза. У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і феропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину - відбувається безпосередній транспорт заліза через мембрану в плазму [5].

У плазмі функцію транспортування заліза виконує головний залізотранспортний білок – трансферин (Тф), а накопичуються запаси заліза у феритині (Ф) [5,8]. Крім того, у метаболізмі заліза бере участь лактоферин (ЛФ) – залізов'язуючий білок нейтрофілів та епітelaїльних секретів. Потреба організму у залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин – є основними регуляторами виходу заліза з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику [8].

Абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження і утилізація є взаємопов'язаними, хоча і дистанційно віддаленими процесами. Природно, що виникало припущення стосовно існування гуморального регулятора, який впливає на зазначені процеси. Як встановлено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин [5,6]. За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки, як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним, обумовлюють виникнення дисфункції клітин, а у подальшому – і організму в цілому [9]. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес у останні роки швидко зросли [5, 6]. Виявлення ключових молекул, включаючи і регулюючого залізо пептиду гепсидину, розширення знань, яким чином вони регулюються та взаємодіють, призвели до створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як показав аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки, як первинного регулятора абсорбції заліза, а гепсидину відводять провідну роль у регулюванні його обміну [5, 6]. Неконтрольована участь у донаціях крові, без належного і адекватного моніторингу показників

периферичної крові і обміну заліза, може спричинити суттєві зміни у функціонуванні організму донора крові [2, 9-12].

1. Загальна характеристика обстежених донорів.

Нами було обстежено 52 первинних донорів резерву (32 чоловіки і 20 жінок), які здавали кров уперше. Первинні донори резерву склали дослідну групу, яку ми розподілили на дві підгрупи за гендерною ознакою – I підгрупа - 32 чоловіки і II підгрупа – 20 жінок. У групі обстежених первинних донорів вік, у середньому, становив $(38,88 \pm 1,32)$ років, при індивідуальних коливаннях від 19 до 59 років. Середній вік донорів-чоловіків становив $(39,66 \pm 1,53)$ роки, при індивідуальних коливаннях від 22 до 59 років, а середній вік донорів-жінок - $(37,50 \pm 2,48)$ років, при індивідуальних коливаннях від 19 до 57 років. Підгрупи обстежених донорів однорідні за віковою і статевою структурою.

Усі донори були обстежені у Київському міському центрі крові відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів», як донори, кров яких використовується для виготовлення компонентів.

Перед донацією крові донори проходили анкетування та медичний огляд кваліфікованими спеціалістами відповідно до вимог діючого «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів». У кожного донора визначали вміст гемоглобіну (норма: чоловіки – не менше 130 г/л, жінки – не менше 120 г/л). За результатами обстеження донорам визначали обсяг донації крові (максимально допустима доза – 450 мл, без урахування крові, вилученої для аналізів, об'ємом до 40 мл).

Після донації у крові донорів визначали рівень аланінамінотрансферази (АлАТ; норма – 0,1–0,68 ммоль/год-л) та здійснювали перевірку на наявність маркерів трансфузійно-трансмисивних інфекцій (ВІЛ-1/2, гепатиту В, гепатиту С, сифілісу).

Усі дані, одержані в результаті проведеного нами дослідження були статистично оброблені. У роботі аналізувалася вибірка обсягом 160

спостережень. Кожне спостереження містило 22 змінних, з яких 4 ознаки були дискретними якісними і 18 ознак – кількісними. При наявності ознак прихованих порушень метаболізму еритроцитів кожне спостереження містило 56 змінних, з яких 5 ознак були дискретними якісними і 51 ознака – кількісною. Частка пропущених значень склала менше 1%. Ми використовували наступні методи аналізу: перевірка нормальності розподілу кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова-Смірнова, перевірка рівності генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера; для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх незалежних вибірок використовували t-критерій Стюдента та непараметричний аналіз середніх Уїтні-Манна, для залежних вибірок – t-критерій Стюдента для залежних вибірок та непараметричний аналіз середніх Вілкоксона; для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх більше, ніж двох вибірок – однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) та непараметричний аналіз середніх Краскала-Уоллеса; кореляційний аналіз.

Вибіркові параметри, що наводяться далі в таблицях мають таке позначення: M – середнє, m – стандартне відхилення середнього, n – обсяг аналізованої вибірки, p – досягнутий рівень значимості. Критичне значення рівня значимості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм SPSS 17.0 та Excel XP.

2. Характеристика обстежених первинних донорів залежно від статі і методи дослідження.

Як ми вже згадували, групу первинних донорів склали 32 чоловіки і 20 жінок. Усі 52 первинні донори були практично здоровими і за результатами анкетування, огляду спеціалістів та визначення вмісту гемоглобіну - допущені до донації крові. Результати обстеження зданої крові на наявність маркерів трансфузійно-трансмісивних інфекцій були негативними. Вміст АЛАТ не перевищував максимально допустимих значень.

Усім обстеженим первинним донорам у клінічній лабораторії Київського міського центру крові нами було зроблено розгорнутий аналіз периферичної крові, дані якого наведені у табл. 1.

Показники периферичної крові у первинних донорів (M+m)

| Показник, одиниця виміру | Усі донори (n=52) | Чоловіки (n=32) | Жінки (n=20) | Достовірність різниці (p) |
|---------------------------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------|
| Концентрація гемоглобіну, г/л | 138,88±6,91 | 142,72±4,60 | 132,06±3,77 | p<0,001 |
| Кількість еритроцитів, ×10 ¹² /л | 4,63±0,23 | 4,76±0,15 | 4,40±0,13 | p<0,001 |
| Кількість лейкоцитів, ×10 ⁹ /л | 5,85±1,12 | 5,85±1,01 | 5,84±1,32 | p>0,05 |
| Кількість тромбоцитів, ×10 ⁹ /л | 203,40±13,94 | 204,38±15,23 | 201,67±11,51 | p>0,05 |

Примітка: p – достовірність різниці між показниками залежно від статі.

Із наведених у табл.1 даних видно, що концентрація гемоглобіну у групі первинних донорів, у середньому, становила (138,88±6,91) г/л. При цьому даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив (142,72±4,60) г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 150 г/л, а у жінок – (132,06±3,77) г/л, при індивідуальних коливаннях від 127 до 140 г/л. Концентрація гемоглобіну у донорів-чоловіків була більша, ніж у донорів-жінок (p<0,001).

Кількість еритроцитів у групі первинних донорів, у середньому, становила (4,63±0,23)×10¹²/л. При цьому даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив (4,76±0,15)×10¹²/л, а у жінок – (4,40±0,13)×10¹²/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,5 до 5,0×10¹²/л, а у жінок – від 4,2

до $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$. Кількість еритроцитів у донорів-чоловіків була більша, ніж у донорів-жінок ($p < 0,001$).

Показник кількості лейкоцитів у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(5,85 \pm 1,01) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях від 3,9 до $7,3 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $(5,84 \pm 1,32) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях від 3,8 до $8,3 \times 10^9/\text{л}$. В цілому у групі первинних донорів кількість лейкоцитів становила $(5,85 \pm 1,12) \times 10^9/\text{л}$.

Кількість тромбоцитів у групі первинних донорів, у середньому, становила $(203,40 \pm 13,94) \times 10^9/\text{л}$. При цьому даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив $(204,38 \pm 15,23) \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – $(201,67 \pm 11,51) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до $230 \times 10^9/\text{л}$, а у жінок – від 190 до $220 \times 10^9/\text{л}$.

Як видно з табл.1 у обстежених первинних донорів достовірної різниці між середніми значеннями показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів залежно від статі нами не виявлено ($p > 0,05$).

Нами проведено визначення основних показників, що характеризують стан обміну заліза в організмі донорів. Визначення кількості заліза у сироватці крові (ЗС) та показника загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС) проводили за батофенантроліновою методикою. При визначенні ЗЗЗС у якості сорбенту використовували магнію карбонат. Ненасичену (латентну) залізов'язуючу здатність сироватки крові (НЗЗС) обчислювали як різницю між ЗЗЗС та ЗС. Насичення Тф залізом (НТЗ) визначали як відношення вмісту ЗС до ЗЗЗС помножене на 100%. Вміст Тф визначали за ЗЗЗС. Визначення вмісту Фн у сироватці крові проводили методом радіоімунного аналізу.

Дані щодо основних показників обміну заліза у обстежених первинних донорів крові наведені в табл.2.

Основні показники обміну заліза у первинних донорів крові (M±m)

| Показник, одиниця виміру | Усі донори (n=52) | Чоловіки (n=32) | Жінки (n=20) | Достовірність різниці (p) |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------|
| ЗС, мкмоль/л | 20,04±2,03 | 20,75±1,94 | 18,77±1,53 | p<0,01 |
| ЗЗЗС, мкмоль/л | 57,25±2,49 | 56,52±2,37 | 58,55±2,20 | p<0,01 |
| НЗЗС, мкмоль/л | 37,21±4,31 | 35,77±4,07 | 39,78±3,53 | p<0,01 |
| НТЗ, % | 35,18±4,90 | 36,88±4,74 | 32,17±3,63 | p<0,01 |
| Тф сироватки, г/л | 2,23±0,10 | 2,20±0,09 | 2,28±0,09 | p<0,01 |
| Фн сироватки, мкг/л | 22,85±3,36 | 24,91±2,14 | 19,19±1,41 | p<0,001 |

Примітка: p – достовірність різниці між показниками залежно від статі.

Із наведених у табл.2 даних видно, що вміст ЗС у групі первинних донорів, у середньому, становив (20,04±2,03) мкмоль/л. Даний показник у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив (20,75±1,94) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – (18,77±1,53) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів-чоловіків був більшим, ніж у донорів-жінок (p<0,01).

ЗЗЗС у групі первинних донорів, у середньому, становила (57,25±2,49) мкмоль/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив (56,52±2,37) мкмоль/л, а у жінок – (58,55±2,20) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. ЗЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків (p<0,01).

Показник НЗЗС у обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив (35,77±4,07) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – (39,78±3,53) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у групі первинних донорів НЗЗС становила

(37,21±4,31) мкмоль/л. НЗЗС у донорів-жінок була більша, ніж у донорів-чоловіків ($p<0,01$).

НТЗ у групі первинних донорів, у середньому, становив (35,18±4,90)%. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив (36,88±4,74)%, а у жінок – (32,17±3,63)%, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10%, а у жінок – від 26,40 до 38,30%. НТЗ у донорів-чоловіків було більше, ніж у донорів-жінок ($p<0,01$).

Вміст Тф у групі первинних донорів, у середньому, становив (2,23±0,10) г/л. У обстежених донорів-чоловіків даний показник, у середньому, становив (2,20±0,09) г/л, а у жінок – (2,28±0,09) г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,03 до 2,38 г/л, а у жінок – від 2,14 до 2,42 г/л. Вміст Тф у донорів-жінок був більший, ніж у донорів-чоловіків ($p<0,01$).

Показник вмісту Фн в обстежених донорів-чоловіків, у середньому, становив (24,91±2,14) мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – (19,19±1,41) мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому у групі первинних донорів вміст Фн становив (22,85±3,36) мкг/л. Вміст Фн у донорів-чоловіків був більший, ніж у донорів-жінок ($p<0,001$).

На сьогодні відомо, що еритроцити периферичної венозної крові є динамічним депо хімічних елементів і, зокрема, заліза в організмі. Вміст заліза у еритроцитах може змінюватись залежно від його участі у компенсаторно-приспосувальних реакціях у організмі, та від потреб у ньому еритропоезу для забезпечення синтезу гемоглобіну. Як відомо, залізо еритроцитів бере участь у формуванні функціонального пула заліза в периферичній крові.

3. Характеристика обстежених первинних донорів залежно від віку.

Ми вважали за доцільне охарактеризувати обстежених первинних донорів крові залежно від віку. Для цього, відповідно до класифікації віку за ВООЗ (1991 р.), первинних донорів розділили на три підгрупи:

– донори молодого віку – 17 донорів (9 чоловіків та 8 жінок) віком від 20 до 34 років;

– донори зрілого віку – 23 донори (15 чоловіків та 8 жінок) віком від 35 до 44 років;

– донори середнього віку – 12 донорів (8 чоловіків та 4 жінки) віком від 45 до 59 років.

Розподіл показників периферичної крові у первинних донорів залежно від віку наведені у табл.3.

Таблиця 3

Розподіл показників периферичної крові у первинних донорів залежно від віку (M+m)

| Показник, одиниця виміру | Молодий вік (n=17) | Зрілий вік (n=23) | Середній вік (n=12) | Достовірність різниці (p) |
|---------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------|
| Концентрація гемоглобіну, г/л | 139,47±6,28 | 139,39±7,19 | 137,17±6,53 | p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 |
| Кількість еритроцитів, ×10 ¹² /л | 4,67±0,22 | 4,64±0,24 | 4,57±0,21 | p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 |
| Кількість лейкоцитів, ×10 ⁹ /л | 6,0±1,01 | 5,59±1,11 | 6,17±1,25 | p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 |
| Кількість тромбоцитів, ×10 ⁹ /л | 214,00±11,21 | 202,61±11,76 | 191,67±11,15 | p1<0,01 p2<0,001 p3<0,05 |

Примітки: p1 – достовірність різниці між показниками первинних донорів молодого і зрілого віку; p2 – достовірність різниці між показниками первинних донорів молодого і середнього віку; p3 – достовірність різниці між показниками первинних донорів зрілого і середнього віку.

Із наведених у табл. 3 даних видно, що концентрація гемоглобіну у обстежених первинних донорів молодого віку, у середньому, становила $(139,47 \pm 6,28)$ г/л, при індивідуальних коливаннях даного показника від 128 до 149 г/л. У первинних донорів зрілого віку показник концентрації гемоглобіну, у середньому, становив $(139,39 \pm 7,19)$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 127 до 150 г/л. У первинних донорів середнього віку концентрація гемоглобіну, у середньому, становила $(137,17 \pm 6,53)$ г/л, при індивідуальних коливаннях даного показника від 127 до 145, г/л. Нами не виявлено достовірної різниці між показниками концентрації гемоглобіну первинних донорів крові молодого, зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Показник кількості еритроцитів у первинних донорів крові молодого віку, у середньому, становив $(4,67 \pm 0,22) \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях від 4,3 до $5,0 \times 10^{12}$ /л. У первинних донорів зрілого віку кількість еритроцитів, у середньому, становила $(4,64 \pm 0,24) \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях даного показника від 4,2 до $5,0 \times 10^{12}$ /л. У первинних донорів середнього віку показник кількості еритроцитів, у середньому, становив $(4,57 \pm 0,21) \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях від 4,2 до $4,8 \times 10^{12}$ /л. Нами не виявлено достовірної різниці між показниками кількості еритроцитів первинних донорів крові молодого, зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Кількість лейкоцитів у первинних донорів крові молодого віку, у середньому, становила $(6,0 \pm 1,01) \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях даного показника від 4,3 до $7,3 \times 10^9$ /л. У первинних донорів зрілого віку показник кількості лейкоцитів, у середньому, становив $(5,59 \pm 1,11) \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях від 3,8 до $7,7 \times 10^9$ /л. У первинних донорів середнього віку кількість еритроцитів, у середньому, становила $(6,17 \pm 1,25) \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях даного показника від 4,3 до $8,3 \times 10^9$ /л. Нами не виявлено достовірної різниці між показниками кількості лейкоцитів первинних донорів крові молодого, зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Показник кількості тромбоцитів у первинних донорів крові молодого віку, у середньому, становив $(214,00 \pm 11,21) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях від 190 до $230 \times 10^9/\text{л}$. У первинних донорів зрілого віку кількість тромбоцитів, у середньому, становила $(202,61 \pm 11,76) \times 10^9/\text{л}$, при індивідуальних коливаннях даного показника від 180 до $220 \times 10^{12}/\text{л}$. У первинних донорів середнього віку показник кількості тромбоцитів, у середньому, становив $(191,67 \pm 11,15) \times 10^9/\text{л}$ при індивідуальних коливаннях від 180 до $210 \times 10^9/\text{л}$.

Кількість тромбоцитів у первинних донорів крові молодого віку була більшою, ніж у донорів зрілого ($p < 0,01$) та середнього ($p < 0,001$) віку. Кількість тромбоцитів у первинних донорів крові зрілого віку була більшою, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,05$).

Дані щодо основних показників показників обміну заліза у обстежених первинних донорів залежно від віку наведені у табл. 4.

Таблиця 4.

Розподіл показників стану обміну заліза у первинних донорів залежно від віку (M+m)

| Показник, одиниця виміру | Молодий вік (n=17) | Зрілий вік (n=23) | Середній вік (n=12) | Достовірність різниці (p) |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------------------------|
| ЗС, мкмоль/л | $21,43 \pm 1,56$ | $20,17 \pm 1,86$ | $18,03 \pm 1,14$ | $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$ $p3 < 0,01$ |
| ЗЗЗС, мкмоль/л | $54,60 \pm 1,54$ | $57,46 \pm 1,40$ | $60,15 \pm 1,34$ | $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$ $p3 < 0,001$ |
| НЗЗС, мкмоль/л | $33,16 \pm 2,90$ | $37,29 \pm 3,00$ | $42,12 \pm 2,35$ | $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$ $p3 < 0,001$ |

Продовження табл. 4

| | | | | |
|------------------------|------------|------------|------------|----------------------------------|
| НТЗ, % | 39,34±3,77 | 35,17±3,88 | 30,02±2,47 | p1<0,01 p2<0,001 p3<0,001 |
| Тф сироватки, г/л | 2,13±0,06 | 2,24±0,05 | 2,35±0,05 | p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001 |
| Фн сироватки, мкг/л | 24,01±4,17 | 22,88±3,08 | 21,34±2,18 | p1>0,05 p2<0,05 p3>0,05 |

Примітки: p1 – достовірність різниці між показниками первинних донорів молодого і зрілого віку; p2 – достовірність різниці між показниками первинних донорів молодого і середнього віку; p3 – достовірність різниці між показниками первинних донорів зрілого і середнього віку.

Із наведених у табл. 4 даних видно, що у донорів молодого віку вміст ЗС, у середньому, становив (21,43±1,56) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 19,1 до 24,0 мкмоль/л. Вміст ЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становив (20,17±1,86) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,4 до 24,6 мкмоль/л. У донорів середнього віку вміст ЗС, у середньому, становив (18,03±1,14) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях показника від 16,4 до 19,8 мкмоль/л.

Вміст ЗС у первинних донорів крові молодого віку був більшим, ніж у донорів зрілого (p<0,05) і середнього (p<0,001) віку. Вміст ЗС у донорів зрілого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку (p<0,01).

У донорів молодого віку ЗЗЗС, у середньому, становила (54,60±1,54) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 52,05 до 57,44 мкмоль/л. ЗЗЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становила (57,46±1,40) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 55,13 до 60,26 мкмоль/л. У первинних донорів

середнього віку ЗЗС, у середньому, становила $(60,15 \pm 1,34)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 57,95 до 62,05 мкмоль/л.

ЗЗС у донорів середнього віку була вище, ніж у донорів зрілого ($p < 0,001$) і молодого віку ($p < 0,001$). У донорів зрілого віку ЗЗС була більшою, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У донорів крові молодого віку НЗС, у середньому, становила $(33,16 \pm 2,90)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 37,31 мкмоль/л. НЗС у донорів зрілого віку, у середньому, становила $(37,29 \pm 3,00)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 31,30 до 42,60 мкмоль/л. У донорів середнього віку НЗС, у середньому, становила $(42,12 \pm 2,35)$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 38,86 до 45,65 мкмоль/л.

У донорів крові середнього віку НЗС була більшою, ніж у донорів зрілого ($p < 0,001$) і молодого віку ($p < 0,001$). ЗЗС у донорів зрілого середнього віку була більшою, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У донорів молодого віку НТЗ, у середньому, становив $(39,34 \pm 3,77)\%$, при індивідуальних коливаннях показника від 33,9 до 46,1%. НТЗ у донорів зрілого віку, у середньому, становив $(35,17 \pm 3,88)\%$, при індивідуальних коливаннях показника від 29,0 до 44,0%. У донорів середнього віку НТЗ, у середньому, становив $(30,02 \pm 2,47)\%$, при індивідуальних коливаннях показника від 26,4 до 33,7%.

Показник НТЗ у донорів молодого віку був вищим, ніж у донорів зрілого ($p < 0,01$) і середнього віку ($p < 0,001$). НТЗ у донорів крові зрілого віку була більшою, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,001$).

Вміст Тф у донорів молодого віку, у середньому, становив $(2,13 \pm 0,06)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,03 до 2,24 г/л. У донорів зрілого віку вміст Тф, у середньому, становив $(2,24 \pm 0,05)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,15 до 2,35 г/л. Вміст Тф у донорів середнього віку, у середньому, становив $(2,35 \pm 0,05)$ г/л, при індивідуальних коливаннях показника від 2,26 до 2,42 г/л.

Вміст Тф у донорів середнього віку був більшим, ніж у донорів крові молодого ($p < 0,001$) і зрілого віку ($p < 0,001$). У донорів зрілого віку вміст Тф був більшим, ніж у донорів молодого віку ($p < 0,001$).

У донорів молодого віку вміст Фн, у середньому, становив $(24,01 \pm 4,17)$ мкг/мл, при індивідуальних коливаннях показника від 17,21 до 30,12 мкг/мл. Вміст Фн у донорів зрілого віку, у середньому, становив $(22,88 \pm 3,08)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,49 до 26,55 мкг/мл. У донорів середнього віку вміст Фн, у середньому, становив $(21,34 \pm 2,18)$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях показника від 17,15 до 24,21 мкг/мл.

Вміст Фн у донорів молодого віку був більшим, ніж у донорів середнього віку ($p < 0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці між показниками вмісту Фн первинних донорів крові молодого і зрілого віку та зрілого і середнього віку ($p > 0,05$).

Висновки. Дослідження основних показників обміну заліза у первинних донорів крові Київського регіону показало, що середні значення вивчених показників перебувають в межах норми. Показники обміну заліза залежать від статі донорів: середні значення показників ЗС, НТЗ і вмісту Фн у сироватці крові у донорів-чоловіків більші, ніж у жінок ($p < 0,05$), а середні значення показників ЗЗЗС, НЗЗС і вмісту Тф у сироватці крові у донорів-жінок більші, ніж у чоловіків ($p < 0,05$). Встановлені нами параметри основних показників обміну заліза у первинних донорів крові рекомендуємо використовувати як контрольні значення при проведенні наукових і клінічних досліджень.

1.2 Modern treatment strategy of chronic lymphocytic leukaemia

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) є одним із найпоширеніших форм хронічних лімфопрліферативних захворювань [13-15]. Вона є пухлиною, субстрат якої складають, переважно, морфологічно "зрілі" лімфоїдні елементи, що мають походження із В- та Т-лімфоцитів [16-19]. Щорічно реєструють близько 100000 нових випадків ХЛЛ у Європі та 7000 у Сполучених Штатах Америки [14, 15, 20]. У Європі та США В-клітинний фенотип діагностують у 95% пацієнтів із ХЛЛ і тільки 5% складають Т-клітинні форми [21]. Середній вік у більшості пацієнтів із ХЛЛ на момент встановлення діагнозу складає у середньому 60 років та у 10-15% - менше 50 років.

Міжнародною робочою нарадою (1989) було запропоновано наступні критерії верифікації діагнозу ХЛЛ: наявність стійкого абсолютного лімфоцитозу в периферичній крові (ПК) понад $10 \times 10^9/\text{л}$; відносна кількість лімфоцитів в аспіраті кісткового мозку (КМ) понад 30%; наявна моноклональна популяція пухлинних лімфоцитів [22]. Діагноз ХЛЛ може бути встановлено при наявності першого та другого критеріїв або усіх трьох. У випадках, коли абсолютна кількість лімфоцитів у ПК становить від 5 до $10 \times 10^9/\text{л}$ або менше $5 \times 10^9/\text{л}$ для встановлення діагнозу ХЛЛ необхідно поєднання другого та третього критеріїв.

У сучасних класифікаціях ХЛЛ та неходжкінські злоякісні лімфоми (НЗЛ) низького ступеня злоякісності (НСЗ) знаходяться в одній групі захворювань. Субстратом їх є клітини, що походять з периферичних Т- або В -клітин [18,19]. Розмежування між різними формами НЗЛ НСЗ і ХЛЛ є нечіткою, стертою, особливо у випадках НЗЛ НСЗ, коли на ранніх стадіях у пухлинний процес залучаються гемопоетичні клітини кісткового мозку, а в периферичній крові відмічається лейкоцитоз із лімфоцитозом. Завдячуючи удосконаленню методів діагностики хронічних лімфопрліферативних захворювань (ХЛПЗ), впровадженню імунологічних, генетичних і молекулярних досліджень значно розширилися можливості щодо їх диференційної діагностики. З'явилась можливість розмежування ХЛЛ і захворювань, що мають з ним загальні клінічні

і гематологічні прояви (лімфома із малих лімфоцитів, волосистоклітинний (ВКЛ), пролімфоцитарний лейкози (ПЛЛ), лімфома із мантийної зони (ЛМЗ), лімфома селезінки з ворсинчастими клітинами (ЛСВК), фолікулярна лімфома (ФЛ) (табл.1, табл.2) [14,18,19].

Таблиця 1

Диференційно-діагностичні критерії ХЛЛ та НЗЛ НСЗ

| Антиген | ХЛЛ | ВКЛ | ПЛЛ | ЛМЗ | ФЛ | ЛСВК |
|---------|-----|-----|-----|-----|----|------|
| sIg | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| CD5 | ++ | - | - | ++ | - | - |
| CD19 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| CD20 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| CD22 | +/- | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| CD23 | ++ | - | - | - | - | - |
| CD25 | +/- | - | -/+ | - | - | ++ |
| CD79b | +/- | -/+ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| FMC7 | - | - | ++ | ++ | ++ | ++ |
| CD10 | - | - | -/+ | - | ++ | -/+ |
| CD11c | -/+ | + | +/- | | - | +/- |

Таблиця 2

Інтегральна характеристика лімфоцитів при В-ХЛЛ

| Маркер | ХЛЛ | Бал | Інші ХЛПЗ | Бал |
|------------|------------|------------|-----------|------------|
| sIg | слабка | 1 | сильна | 0 |
| CD5 | ++ | 1 | - | 0 |
| CD23 CD79b | ++ | 1 | - | 0 |
| CD22 | слабка | 1 | сильна | 0 |
| FMC7 | - | 1 | + | 0 |
| | ХЛЛ | 4-5 | | 0-2 |

Стало відомо, що за перебігом, клінічними проявами ХЛЛ залишається неоднорідним. Неоднорідність клінічного перебігу ХЛЛ, насамперед темпи

розвитку хвороби, швидкість збільшення кількості лейкоцитів, розміри лімфатичних вузлів і селезінки при ХЛЛ коливаються у досить широких межах, що потребує різних підходів до лікування пацієнтів, приблизно третина яких не потребує лікування та помирає від причин, що не пов'язані з ХЛЛ; ще у однієї третини пацієнтів за початковою (прихованою) фазою настає прогресія, а ще у частини пацієнтів спостерігають, із самого початку агресивний перебіг захворювання, що потребує невідкладного лікування [23]. При лікуванні ХЛЛ тривалий час панувала тактика спостереження. Її пояснювали доброякісним перебігом захворювання у більшості пацієнтів, порушенням імунного статусу та, нерідко, поганою переносимістю цитостатичних препаратів. Розробка двох різних систем стадіювання колективами авторів з одного боку під керівництвом К.Rai, а з іншого - J-L.Binet дозволило поділяти пацієнтів на три прогностичні групи: низького, проміжного і високого ризику, що дало можливість визначити пацієнтів, які потребували невідкладного призначення цитостатичних засобів (табл.3) [24].

Таблиця 3

Клінічна класифікація ХЛЛ за К.Rai (1975) та J-L. Binet (1981)

| Автори | Стадії | Клініко-лабораторні прояви | Група ризику | Медіана виживання, роки |
|--------------|--------|-----------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|
| Rai | 0 | Лімфоцитоз у ПК та КМ | Низький ризик | 14,5 |
| | I | Лімфоцитоз та лімфаденопатія | Проміжний ризик | 7,5 |
| | II | Лімфоцитоз, сплено-або гепатомегалія | | |
| | III | Лімфоцитоз, анемія < 110г/л | Високий ризик | 2,5 |
| | IV | Лімфоцитоз, тромбоцитопенія < 100x10 ⁹ /л | | |
| Binet | A | Збільшення лімфатичних вузлів менше 3 регіонів | Низький ризик | 14 |
| | B | Збільшення лімфатичних вузлів більше 3 регіонів | Проміжний ризик | 5 |
| | C | анемія < 110г/л, тромбоцитопенія < 100x10 ⁹ /л | Високий ризик | 2,5 |

Стало відомо, що більшість пацієнтів на стадії B або C (III або IV), а також пацієнти із прогресуючою формою захворювання на стадії I або II є кандидатами

для раннього початку лікування [15,17]. Наразі нез'ясованим залишається термін початку лікування на стадії А (0-I). Два довготривалі французькі дослідження і мета-аналіз більшості рандомізованих досліджень, засвідчили, що у пацієнтів із ХЛЛ на стадії А від лікування можна утриматись, зайнявши очікувальну позицію. За даними дослідників, у цій групі пацієнтів із ХЛЛ, до якої належать їх майже дві третини, середній вік на момент встановлення діагнозу становив 64 роки, а показник очікуваного виживання становив 10 і більше років [25, 26]. Дані є дуже близькими до середньої тривалості життя у здоровій популяції, з відповідним розподілом за статтю і віком. Результати G. Dighiero і співавт. (1998) підтвердили, що відтермінування лікування на стадії А не впливає на виживання пацієнтів [26]. Ряд авторів також не знаходять суттєвої різниці у виживанні пацієнтів, яким лікування на стадії А проводилось і яким лікування не було призначено. Інші автори стверджують на доцільність лікування ХЛЛ в стадії А [17, 26]. Так, за даними літератури, пацієнти із прихованим перебігом хвороби на стадії А (J.-L. Vinet і співавт., 1981) або на стадії 0 (K.R. Rai і співавт., 1975) у 25% випадках помирають від причин, пов'язаних із ХЛЛ [26]. Тому наразі тактика очікування є актуальною тільки для пацієнтів на стадії 0(A) та у пацієнтів з мінімальними проявами хвороби на стадії I-II (B) та до тих пір, поки не з'являться будь які симптоми прогресування захворювання (табл.4).

Таблиця 4

Лікувальна тактика хворих на ХЛЛ залежно від групи ризику

| Група ризику | Стадії ХЛЛ | | Тактика |
|--------------|------------|---------|---------------------------------------------------------------------|
| | Rai | Binet | |
| Низький | 0 | A | Спостереження та лікування інфекційних ускладнень |
| Проміжний | I або II | A або B | Відтермінування лікування до появи ознак прогресування захворювання |
| Високий | III або IV | C | Лікування |

За даними E. Montserrat (2002), ознаками прогресування хвороби та показання до початку терапії ХЛЛ є: прогресуючі системні симптоми (гарячка, втрата маси тіла, пітливість); анемія або тромбоцитопенія, що обумовлені інфільтрацією кісткового мозку; аутоімунна анемія або тромбоцитопенія; масивна лімфаденопатія або спленомегалія; велика кількість лімфоцитів у периферичній крові (більше $150,0 \cdot 10^9/\text{л}$); подвоєння абсолютної кількості лімфоцитів у периферичній крові менше ніж за 12 місяців; зростання числа підтверджених бактеріальних інфекцій; масивна інфільтрація кісткового мозку (більш 80% лімфоцитів у мієлограмі); наявність комплексних хромосомних аберацій; стадія С за J. Binet і III-IV за K. Rai [27].

Наразі основними напрямками терапії ХЛЛ є:

1. Цитостатична терапія: монотерапія цитостатиками (алкируючими препаратами та аналогами пурину); поліхіміотерапія.
2. Імунотерапія: моноклональні антитіла (МКАТ); інтерферони.
3. Імуно-хіміотерапія: МКАТ з цитостатиками.
4. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин: аутологічна; алогенна.
5. Променева терапія.

Для оцінки ефективності терапії використовують критерії відповіді на терапію, що розроблені Національним інститутом раку в США (National Cancer Institute (NCI) або Міжнародною робочою нарадою по ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (табл.5, табл.6) [28].

Критерії відповіді на терапію відповідно рекомендації NCI

| Результат терапії | Критерії |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повна ремісія (ПР) | Відсутність лімфаденопатії та гепатомегалії Відсутність симптомів інтоксикації Кількість гранулоцитів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ Кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ Кількість лімфоцитів $< 4 \times 10^9/\text{л}$ Рівень гемоглобіну $> 110 \text{ г/л}$ В мієлограмі та трепанобіоптаті кількість лімфоцитів 30% Тривалість не менше 2-х місяців |
| Часткова ремісія (ЧР) | $> 50\%$ зменшення лімфаденопатії та або $> 50\%$ зменшення розмірів селезінки, та/або печінки $> 50\%$ зменшення кількості лімфоцитів у ПК один або декілька критерії Кількість гранулоцитів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (або збільшення на 50% порівняно з початковим показником) Кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (або збільшення на 50% порівняно з початковим показником) Рівень гемоглобіну $> 110 \text{ г/л}$ або збільшення на 50% порівняно з початковим показником). |
| Прогресування захворювання (ПЗ) | $> 50\%$ збільшення у діаметрі лімфатичних вузлів на протязі останніх двох тижнів та виявлення збільшення нових груп лімфатичних вузлів $> 50\%$ збільшення розмірів селезінки та/або печінки $> 50\%$ збільшення абсолютної кількості лімфоцитів у ПК один або декілька критерії трансформація у більш агресивна форми захворювання (синдром Ріхтера, ППЛ) |
| Стабілізація стану (СС) | Немає ознак прогресування захворювання і не настала ПР або ЧР |

Критерії відповіді на терапію за даними IWCLL

| Результат терапії | Критерії |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Повна ремісія (ПР) | Немає ознак захворювання ні лабораторних, ні візикальних |
| Часткова ремісія (ЧР) | Перехід зі стадії С в стадію А або В із стадії В у стадію А |
| Прогресування захворювання (ПЗ) | Перехід зі стадії А в стадію В або С із стадії В у стадію С |
| Стабілізація стану (СС) | Стадія захворювання не змінюється |

Наразі доповнено дані щодо критеріїв ПР, які включають виявлення менше 10% клітин, що експресують CD5+ та CD19+ антигени у КМ, нормалізацію реанжировки імуноглобулінів та нормалізацію співвідношення каппа/лямбда легких ланцюгів імуноглобуліну [29].

Цитостатична терапія. Упродовж багатьох років "стандартним" лікувальним засобом ХЛЛ був хлорамбуцил. Хлорамбуцил є алкіруючою речовиною, що спричинює пригнічуючу дію на кровотворну і гіперплазовану лімфоїдну тканину. За звичай, його застосовують у режимі тривалих, або переривчастих циклів (табл.7).

Доза и введення хлорамбуцилу

| препарат | доза | прийом |
|-------------|-----------------------|------------------------------------|
| хлорамбуцил | 0,4-0,8 мг/кг | 1 день (кожні два тижня)* |
| хлорамбуцил | 40 мг/м ² | 1 день (кожні чотири тижня)* |
| хлорамбуцил | 15 мг/на добу | Кожний день до досягнення ремісії* |
| хлорамбуцил | 4-8 мг/м ² | Кожний день, протягом 4-8 тижнів * |

Примітка: *сумарна доза 400-500 мг

Лікування хлорамбуцилом припиняють при досягненні максимальної регресії, а поновлюють застосування препарату при рецидиві. Загальна відповідь на терапію хлорамбуцилом, за даними літератури, сягає 80-100% [14,17,30]. За даними більшості авторів, монохіміотерапія (МХТ) хлорамбуцилом є найбільш ефективною у стадії В та менш дієвою в стадії С [17,31]. Однак, результати, що отримано у рандомізованому дослідженні показали, що загальне виживання пацієнтів із В та С стадіями, яким проводили тільки МХТ хлорамбуцилом статистично не відрізнялося [32]. Дані рандомізованого дослідження (IGCI-CLL-01) встановили, що високодозова терапія хлорамбуцилом (15 мг щоденно) призводить до збільшення кількості повних ремісій ($p < 0,001$) та загального виживання пацієнтів ($p < 0,01$), порівняно з стандартними дозами (4-5 мг на добу). Jaksik В. та співав. (1998) підтвердили, що режим застосування хлорамбуцилу 15 мг щодня до досягнення ремісії з наступним призначенням 15 мг двічі на тиждень протягом 3 років дозволяє досягати більшу кількість ПР (70% проти 31%, $p < 0,0001$) та збільшити тривалість життя пацієнтів ($p < 0,005$) порівняно з контрольною групою, де пацієнти отримували 75 мг с хлорамбуцилу щомісячно, впродовж 6 циклів поспіль [33]. У подальшому (ІІІ фаза) цією ж групою проводили порівняння ефективності високодозового хлорамбуцилу у режимі міні-СНОР. Загальна відповідь у групі, де використовували високодозовий хлорамбуцил була досягнута у 89,5% та у 75% пацієнтів, які одержали терапію міні-СНОР ($p < 0,005$). Загальне виживання було також статистично вищим у групі пацієнтів, які лікувалися тривало високодозовим хлорамбуцилом та дорівнювало, в середньому, 68 місяців, а у групі пацієнтів, які отримували міні-СНОР загальне виживання становило 47 місяців ($p < 0,005$) [34].

Циклофосфамід також належить до алкіруючих речовин та застосовується у лікуванні ХЛЛ (табл.8).

Дози і введення циклофосфаміду

| препарат | доза | прийом |
|---------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|
| Циклофосфамід | 200 мг внутрішньом'язево або внутрішньовенно | Щодня або 5 днів на тиждень* |
| Циклофосфамід | 400 мг внутрішньом'язево або внутрішньовенно | Через день* |
| Циклофосфамід | 1000-1200 мг внутрішньовенно | Один раз на тиждень* |

Примітка: * сумарна доза 6-8 г

МХТ циклофосфамідом призначають при первинній резистентності до хлорамбуцилу та при значному збільшенні лімфатичних вузлів, селезінки. Ефективність монорежиму циклофосфамідом аналогічна хлорамбуцилу, але його переносимість гірша, нерідко виникає нудота і блювання, а у деяких пацієнтів - геморагічний цистит [17, 27].

Прагнення до покращення результатів лікування призвело до створення комбінованих схем ПХТ, таких як CAP, CNOP, COP. За даними результатів досліджень більшості вчених, дані схеми доцільно використовувати на стадіях у групі високого ризику [17, 31, 32, 35, 36]. За даними J. Rolinski і співавт. [37], застосування найпопулярніших схем COP і CNOP дозволило досягти ремісії в 28-67% пацієнтів ХЛЛ у стадії С. За даними більшості авторів, схема CNOP виявилась ефективнішою за схему COP [31, 32, 35].

Більш кращі результати лікування ХЛЛ було отримано при застосуванні аналогу пурину-флударабіну [38-43]. Лікування флударабіном в дозі 25 мг/м² внутрішньовенно у 1-5 дні, дозволило досягти 30-36% повних ремісій у попередньо лікованих та 75-80% повних ремісій у первинних пацієнтів із ХЛЛ [27]. Так за даними [17, 40] після проведення 6 курсів флударабіну у 10% пацієнтів не було виявлено ознак хвороби ні імунофенотипічними, ні гістологічними, ні молекулярно-генетичними методами. У великому рандомізованому дослідженні (CALG-B9011) ефективність терапії флударабіном

порівнювали з хлорамбуцилом у 352 хворих на ХЛЛ, як первинна лінія терапії [44]. Загальна відповідь (ЗВ) у групі пацієнтів на терапію флударабіном була досягнута у 63% пацієнтів, із них у 20% пацієнтів було отримано ПР. У пацієнтів, які отримували лікування хлорамбуцилом, ЗВ встановили у 37%, а ПР- лише у 4% хворих. Середня тривалість відповіді була 25 проти 14 місяців, а виживання без прогресії - 20 проти 14 місяців [44, 45]. Опубліковані також результати довготривалого кооперованого рандомізованого дослідження, в якому порівнювали ефективність флударабіну і хлорамбуцилу у 509 пацієнтів на пізніх стадіях ХЛЛ, які до того не отримували спеціального лікування [27, 44]. Було встановлено, що пацієнти, які лікувалися флударабіном, мали вищі показники ефективності лікування і у них спостерігали триваліший період ремісії та триваліше безрецидивне виживання порівняно із пацієнтами, яким було призначено тільки хлорамбуцил. Незважаючи на позитивні результати лікування флударабіном загальне виживання пацієнтів не збільшувалося. Для реальної оцінки результатів слід звернути увагу на інші дослідження лікування флударабіном хворих на ХЛЛ [46-48]. У Європейському дослідженні [49] проводили порівняння ефективності монорежиму флударабіну у пацієнтів із ХЛЛ як в першій, так і у другій лінії терапії за схемою CAP. Доведено, що у пацієнтів без попереднього лікування призначення флударабіну дозволило досягти більшу кількість ПР та збільшити тривалість ремісії з тенденцією до збільшення загального виживання (табл.9). M. Leparrier та співавт. (2001) порівнювали ефективність двох комбінованих схем хіміотерапії режимів CAP та міні-СНОР з монорежимом флударабіну [49]. Показники ефективності і безрецидивного виживання були приблизно однаковими для схеми міні-СНОР (подвійна доза циклофосфаміду і удвічі менша доза доксорубіцину) і флударабіну, та перевищували відповідні показники при застосуванні схеми CAP. Однак безрецидивний період у пацієнтів, які лікувалися флударабіном, був більш тривалим порівняно з групами пацієнтів, які лікувалися за схемою CAP або СНОР (31,7 проти 27,7 проти 29,5 місяців) та до наступного лікування (45,4 проти 25,7 проти 32,2 місяці). Не дивлячись на достатньо високу частоту ремісії,

у більшості випадків лікування за цими схемами не сприяло збільшенню тривалості життя пацієнтів. За результатами цих порівняльних досліджень, можна зробити висновок, що флударабін є найбільш ефективною лікарською формою для лікування пацієнтів із ХЛЛ та має формувати основу для подальшої терапії ХЛЛ (табл.9).

Таблиця 9

Порівняння ефективності лікування флударабіном із іншими режимами терапії ХЛЛ

| Фаза дослідження | Режим порівняння | ПР, % | ЗВ, % | Вживання без прогресу захворювання, міс | Загальне виживання, міс |
|---------------------------|---------------------------------|-------|-------|-----------------------------------------|-------------------------|
| III Johnson S., [62] | Флударабін (n=52) | 23 | 71 | Не досягнута | Не досягнута |
| | САР(n=48) | 17 | 60 | 7 | 54 |
| III Rai K.R., | Флударабін (n=170) | 20 | 63 | 25 | 66 |
| | Хлорамбуцил (n=181) | 4 | 37 | 14 | 56 |
| | Флударабін +хлорамбуцил (n=123) | 20 | 61 | 20 | 55 |
| III Leporrier M., [72] | Флударабін (n=341) | 40 | 71 | 32 | 69 |
| | СНОР (n=357) | 30 | 72 | 30 | 67 |
| | САР(n=237) | 15 | 58 | 28 | 70 |

Наразі продовжується дослідження ефективності комбінованої терапії флударабіну із такими препаратами, як циклофосфамід, мітоксантрон, ідарубіцин, цитозар, цисплатин та інші (табл.10) [44, 50-58].

Порівняння ефективності комбінованих режимів флударабіна із іншими цитостатичними препаратами при лікуванні ХЛЛ

| | Режим | ПР, % | ЗВ, % |
|----------------|----------------------------------|-------|-------|
| Flinn I., | Флударабін +ціклофосфамід (n=34) | 35 | 88 |
| Flinn I., | Флударабін +ціклофосфамід (n=36) | 42 | 64 |
| Flinn I., [47] | Флударабін +ціклофосфамід (n=59) | 47 | 78 |
| Zaja F., | Флударабін +мітоксантрон (n=51) | 47 | 94 |
| Hussein M., | Флударабін +епірубіцин (n=38) | 32 | 82 |

З 2000 року використовується нова група препаратів для лікування пацієнтів із ХЛЛ - моноклональні антитіла (МКАТ). Перше МКАТ, яке схвалено для лікування пацієнтів із ХЛЛЗ був ритуксімаб (анти-CD20 антитіло). Перші клінічні дослідження продемонстрували низький рівень відповіді (до 25%) на монотерапію терапію ритуксімабом у дозі 375 мг/м² в тиждень протягом 4 тижнів [59, 60].

У подальшому, з метою поліпшення відповіді на лікування ритуксімабом, було запропоновано збільшити інтенсивність дози препарату один раз на тиждень або дозу 375 мг/м² давати три рази на тиждень [61, 62]. Обидва підходи дозволили збільшити кількість загальних відповідей, у тому числі і повних ремісій. Сучасні клінічні випробування підтвердили результати [63, 64] (табл.11).

Результати терапії ритуксімабом хворих на ХЛЛ

| | Кількість хворих | | Режим | ПР | ЗВ |
|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|----|-----|
| | 1-й лінії терапії | 2-я лінія терапії | | | |
| Hainsworth J.D., [52] | 43 | - | 375 мг/м ² два рази на тиждень, 4 тижні | 9% | 58% |
| Byrd J.D., [31] | 6 | 27 | 375 мг/м ² три рази на тиждень, 4 тижні | 3% | 45% |
| O'Brien S.M., [88] | - | 50 | 500-2250 мг/м ² два рази на тиждень, 4 тижні | 0 | 36% |

У дослідженнях *in vitro* показано, що ритуксімаб робить чутливою пухлинні клітини до цитотоксичної дії більшості цитостатиків включаючи флударабін та циклофосфамід [65-67]. На підставі результатів отриманих *in vitro* групою CALGB-9712 (Cancer and Leukemia Group) проведено порівняння ефективності комбінованої терапії флударабіном з ритуксімабом у пацієнтів із ХЛЛ [68,69]. Доведено, що у пацієнтів, які лікувалися в режимі одночасного призначення флударабіну та ритуксімабу, кількість загальних відповідей була статистично більшою порівняно з послідовним призначенням цих препаратів, та дорівнювала 90%, з них 47% склали ПР (табл.12, табл.13). Токсичність даного режиму була співставима з послідовним введенням препаратів.

Схеми терапії “ритуксімаб + флударабін”

| | препарат | Доза | день | режим |
|-------------------|------------|-------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| Послідовний режим | флударабін | 25 мг/м ² , в/в | 1 - 5 день | кожні 28 днів (6 циклів) |
| | ритуксімаб | 375 мг/м ² , в/в * | 1 раз щотижня | 4 тижні |
| Одночасний режим | флударабін | 25 мг/м ² , в/в | 1 - 5 день | кожні 28 днів (6 циклів) |
| | ритуксімаб | 375 мг/м ² , в/в | 1 цикл: 1,4 день 2-6 цикл: у 1 день | |

Примітка *- через 2 місяці, якщо у пацієнтів після введення флударабіну за критеріями NCI CC, ЧВ

Результати терапії “ритуксімаб + флударабін” пацієнтів із ХЛЛ

| | Кількість хворих | Число и % повних ремісій | Число и % часткових відповідей | Загальна відповідь |
|--------------------------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Флударабін + рітуксімаб (одночасний) | 51 | 24 (47%) | 22 (43%) | 46 (90%) |
| Флударабін, рітуксімаб (послідовний) | 53 | 15 (28%) | 26 (49%) | 41 (77%) |

В медичному центрі раку Андерсона (MDACC) проведено вивчення ефективності терапії за схемою “FCR” (флударабін 25 мг/м² на добу з 1 по 3 день, циклофосфамід 250 мг/м² з 1-3 день та ритуксімаб 375-500 мг/м² в 1 день) у 204 хворих на ХЛЛ [70]. Найбільш суттєві результати отримані у первинних пацієнтів, де загальна відповідь дорівнювала 95 %, а кількість повних ремісій

становила 69 %. Окрім того, у 82 % пацієнтів з повною ремісією (ПР) кількість пухлинних клітин (CD5 + CD19+) в кістковому мозку становила < 1 %, у більшості пацієнтів із загальною відповіддю діагностовано також молекулярна ремісія [70].

Алемтузумаб (Campath-1H, анти-CD52 антитіло) також запропоноване для лікування пацієнтів на ХЛЛ, яким було призначено алкіруючі препарати та які були резистентними до терапії флударабіном [71-73]. Загальна відповідь на терапію алемтузумабом у даної групи хворих складала 33% [72]. При призначенні алемтузумабу в першій лінії терапії дозволила отримати кількість загальних відповідей, яка є співставимою з результатами терапії флударабіном [74] (табл.14). Сучасні дослідження показали, що лікування алемтузумабом дозволяє отримати статистично меншу кількість залишкової пухлини порівняно з пуриновими аналогами. Окрім того, у більшості пацієнтів із ХЛЛ після лікування алемтузумабом було досягнуто молекулярну ремісію, що свідчить про його незаперечну перевагу [74].

Таблиця 14

Результати терапії алемтузумабом пацієнтів із ХЛЛ

| | Режим | Кількість хворих | | ПР | ЗВ |
|------------------------|--------------------------------------------------|------------------|---------|----|----|
| | | 1-лінія | 2-лінія | | |
| Keating M.J., [63] | 30 мг три рази на тиждень, впродовж 12 тижнів | 0 | 93 | 2 | 33 |
| Lundin J., [73] | 30 мг три рази на тиждень, впродовж 18 тижнів | 38 | 0 | 19 | 87 |

Дослідження Ferrajoli A., [75], Keating M.J., [72], Kennedy B., [76], вивчали ефективність комбінованого режиму флударабіну з алемтузумабом (FluCam). Kennedy B. та співавт. [76] встановили, що схема флударабін + алемтузумаб дозволяє отримати більш високі результати терапії у пацієнтів з рефрактерною

формою ХЛЛ. У подальшому групою німецьких вчених також підтверджено значну ефективність комбінованої терапії FluCam у пацієнтів із ХЛЛ первинно резистентних та при рецидиві захворювання [77].

Сьогодні вивчається ефективність лікування хворих на ХЛЛ такими МКАТ, як HU1D10 (антиантетіло до поліморфного епітопу бета ланцюга HLA) та еспратузумаб (антиантетіло до CD 22 антигену) [78].

Сучасні дослідження спрямовані на вивчення інтенсифікованої тактики лікування, метою якої є досягнення повної ремісії, що визначається за відсутністю молекулярних маркерів злоякісного клону після проведеного лікування. Така схема лікування полягає у застосуванні аналогів пуринів із моноклональними антитілами (наприклад, анти-CD52 або анти-CD20) окремо, або у комбінації з іншими цитостатичними препаратами після чого проводять автологічну або алогену трансплантацію кісткового мозку.

Алогенна трансплантація кісткового мозку, ймовірно, можевилікувати ХЛЛ у певних випадках, але лише 10% пацієнтів із ХЛЛ можуть будикандидатами для такого методу лікування [23]. Неаблативна алогенна трансплантація дозволила збільшити кількість пацієнтів за рахунок розширення вікового діапазону до 75 років. Michallet та співавт., [79,80] опублікували результати алогенної трансплантації, яка була проведена у 54 пацієнтів із ХЛЛ. Повна ремісія була отримана у 24 пацієнтів, а медіана тривалості ремісії у них склала 27 місяців. За даними німецької кооперативної групи (Cooperative German Transplant Study Group) з 30 пацієнтів із ХЛЛ, яким зроблено неаблативну галогенну трансплантацію, у 12 досягнута повна ремісія, а у 8 пацієнтів за результатами аналізу мінімальна резидуальна хвороба (MRD) була негативною [81]. Dreger P. та співавт., [82] опублікували результати неаблативної трансплантації, яка була виконана у 77 пацієнтів на ХЛЛ. У данній групі пацієнтів загальне виживання без ознак хвороби склало 50% впродовж 4 років. При порівнянні результатів аблативної з неаблативною трансплантацією, що була проведена у Медичному Центрі Раку Андерсона (MDACC) встановлено, що довгострокове виживання пацієнтів, було однаковим (~40 %) не дивлячись на

більш високий віковий діапазон у пацієнтів, яким виконано неаблативну трансплантацію [83,84] У дослідженнях [85-87] до алогенної трансплантації залучалося ще менша кількість пацієнтів. Аналіз отриманих результатів показав, що 30-40% пацієнтів залишалися тривалий час без ознак хвороби. За даними літератури пацієнтам із ХЛЛ частіше проводилася аутологічна трансплантація кісткового мозку. Krackhardt A.M. та співавт. [88] опублікували результати аутологічної трансплантації, що було проведено 154 пацієнтам із ХЛЛ. У 132 пацієнтів встановлено повну ремісію, а п'ятирічне без рецидивне виживання спостерігали у 65% пацієнтів. Летальність після даної терапії складала лише 4%. Взагалі, пацієнти, які мали негативну мінімальну резидуальну хворобу після трансплантації, мали більш тривале загальне виживання ніж пацієнти, у яких MRD була позитивною.

Лікування пацієнтів на ХЛЛ препаратами інтерферону. Враховуючи, що середній вік пацієнтів зі ХЛЛ становить більше 60 років та наявність у них супутньої патології (серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкового тракту тощо) інтенсивна тактика лікування не завжди є виправданою. Проведення інтенсивної терапії, з використанням нових цитостатичних препаратів у цих хворих, частіше призводить до тяжких ускладнень, що виникають на тлі лейкопенії, тромбоцитопенії, анемії, погіршують якість життя та прогноз в цілому. Крім того, не виключають розвиток синдрому Ріхтера. Відомо, що пухлинні клітини, які "вижили" після чергового курсу терапії, можуть у цей час без перешкоди проліферувати та змінюватися у фенотипічному відношенні, оскільки їх геном більш пластичний і менш стабільний, ніж геном нормальних клітин. Внаслідок виникають більш агресивні клони, знижується їх чутливість до протипухлинних препаратів і захворювання неминуче прогресує [14,15,17]. Крім того, в останні роки ХЛЛ розглядають як захворювання, що пов'язане, передусім, не з прискореною проліферацією клітин пухлинного клону, а зі зниженням його чутливості до запуску програми загибелі клітин - апоптозу. Тому сьогодні лікування ХЛЛ розглядають із позиції індукції апоптозу [89]. Провідне місце серед природних регуляторів апоптозу займають цитокіни, а саме

- інтерферони (ІФН). Відомо, що природний ІФН-альфа є агентом, що здійснює антипроліферативну, імуномодельовальну і антивірусну дію. Він інгібує онкогени і клітинну проліферацію, посилює диференціацію клітин, підвищує чутливість клітин-мішеней до власного ІФН, та стимулює продукцію ендogenous ІФН Т-лімфоцитами. ІФН-альфа забезпечує стабільність клітинного геному за рахунок зниження вірогідності виникнення мутацій у пухлинних клітинах і перешкоджає диверсифікації процесів пухлинної прогресії [13-15,17]. Крім того, ІФН-альфа впливає на експресію генів, асоційованих з апоптозом, серед яких є антиген CD95. Встановлено, що ІФН-альфа за допомогою CD95-рецептора посилює апоптоз пухлинних клітин [13,90]. А.Р. Jewell [91] довів, що ІФН-альфа посилює апоптоз *in vivo*, припиняє дію ростових факторів, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІФН-гамма. При ХЛЛ має місце неспроможність системи імунітету, що пов'язана як із розвитком захворювання, так із гальмувальною дією цитостатичної терапії. Імунний дисбаланс визначає клінічні прояви захворювання і розвиток інфекційно-запальних ускладнень. Включення до схем лікування імунокорегуючих препаратів сприяє нормалізації окремих функцій гуморального й клітинного імунітету, стабілізації перебігу захворювання, проявляє імуномодельовальні властивості. За даними літератури, ІФН-альфа сприяє нормалізації хелперно-супресорного співвідношення за рахунок зниження CD8⁺-клітин, збільшення відносної кількості CD16⁺-клітин, імуноглобулінів (IgD, IgA), збільшення фагоцитарної активності нейтрофілів. В цілому ж, механізм дії ІФН та його роль в індукції апоптозу ще недостатньо з'ясований, тому триває експериментальне вивчення та накопичення клінічного досвіду. Італійська дослідна група по вивченню моноклональних гаммапатій у 1991 році опублікувала дані про успішне лікування ХЛЛ ІФН-альфа на ранній стадії. Доцільність застосування ІФН-альфа у нелікованих пацієнтів на ранній стадії ХЛЛ була підтверджена й іншими дослідниками [92]. Результати застосування ІФН-альфа, як підтримуючої терапії, було вперше опубліковано у 1992 році F. Ferrata і співавт. [93]. Аналіз отриманих результатів терапії показав, що пацієнти, які отримували ІФН-альфа, мали вірогідно більшу тривалість

ремисії та меншу кількість інфекційних ускладнень. Впродовж останніх років отримано позитивні клінічні результати після послідовного застосування флударабіну та ІФН-альфа [92]. Однак, значущість ІФН-альфа при лікуванні пацієнтів із ХЛЛ до тепер, не можна вважати остаточно встановленою, що можливо обумовлено неоднорідністю клінічного перебігу ХЛЛ. У літературі немає даних щодо застосування ІФН при ХЛЛ залежно від прогностичних критеріїв перебігу захворювання. Наявність різноманітних результатів, стосовно ефективності ІФН, свідчить про необхідність подальшої розробки програм терапії пацієнтів із ХЛЛ з включенням ІФН та визначенням чітких показань і критеріїв ефективності.

Таким чином в останні роки досягнуті значні успіхи в лікуванні пацієнтів із ХЛЛ. Широке застосування аналогів пурину сприяло підвищенню ефективності терапії цієї групи захворювань, а включення до протоколів лікування МКАТ, інтерферонів сприяло збільшенню тривалості загального та безрецидивного виживання пацієнтів.

1.3 Iron deficiency anemia in transcarpathia high mountain region: relevance, diagnosis and comprehensive treatment

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – це захворювання системи крові (шифр МКХ-10 (International Classification of Diseases (ICD) D50.0), що зумовлене дефіцитом заліза в організмі, супроводжується змінами параметрів метаболізму заліза, зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними їх змінами, клінічними проявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації [94-96].

Історія дослідження ЗДА спрямовує на в XVII ст. Тоді Варандал описав «бліде знесилення» у дівчат пубертатного періоду, яке назвав хлорозом внаслідок зеленкувато – блідого кольору обличчя. Наприкінці XIX ст. поряд із вже описаним раннім хлорозом було описано пізній хлороз. У працях Фабера вперше була показана роль порушення засвоєння заліза та шлункової ахілії як етіологічних чинників у походженні ахлоргідричної або гастрогенної анемії. Подальше вивчення ЗДА як захворювання пов'язаний із поглибленням знань про біологічну роль заліза, його участь у синтезі гемоглобіну, у функціонуванні ензимів, механізмі порушення обміну, а також його вплив на формування анемічних станів [95,96].

У структурі всіх анемії ЗДА складають приблизно 80% [94,96]. За даними ВООЗ до регіонів із найбільшим поширенням анемії належать Африка (67,6%) та Південно–Східна Азія (65,5%). У Східній частині Середземномор'я поширеність анемії складає 46%, а в інших регіонах ВООЗ близько 20% (Північна та Південна Америка, Європа та Західна частина Тихого океану) [95].

За даними Центра медичної статистики МОЗ України поширеність анемії впродовж ряду років суттєво не змінювалася і, в середньому, складала від 1613,4 до 1515,4 на 100 тис. населення, що становило 1% у структурі захворюваності [97-99]. На ЗДА припадало від 1457,7 (90,35%) на 100 тис. населення до 1372,8 (90,59%). Показники з 2014 року були розраховані без урахування тимчасово

окупованих територій АР Крим та м. Севастополя, непідконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей.

У Закарпатті поширеність ЗДА коливалась у різні роки від 980,71 до 1245,34 на 100 тис. дорослого населення, а захворюваність – від 246,98 до 304,62 на 100 тис. дорослого населення [97-99,100].

Поширеність ЗДА у різних країнах значно відрізняється, що зумовлено, очевидно, різним ступенем їх економічного розвитку, етнічними традиціями, геохімічними особливостями місцевості проживання, організацією надання медичної допомоги в системі охорони здоров'я [94-96].

Поширеність анемії серед населення має, насамперед, гендерні відмінності. Так, серед жінок, які працюють на промислових підприємствах, трудова діяльність яких непов'язана із дією шкідливих факторів склала 5,9 %, а серед тих, що контактують із шкідливими гематотропними факторами (органічні розчинники) – 36,4% ; серед студентів – медиків – 13,7% ; серед осіб літнього віку – 20,2 – 35,8 %. Структура анемії має свої особливості у кожній групі. Так, ЗДА у студенток (вік 18-25 років) склала біля 80%, у жінок, що мали промисловий контакт з органічними розчинниками – 37,4%, у літніх людей – 10,2% [101,102].

Проаналізувавши дані літератури по державах Заходу, вчені прийшли до висновку, що серед осіб похилого віку, які не отримували медичної допомоги, анемія зустрічається у 1,1 – 5,0% чоловіків та 1,5 – 16,0% жінок. За даними досліджень у яких не враховували статевий розподіл частота анемії складала 4,0 – 4,45%. Як свідчать результати трьох широкомасштабних досліджень проведених у США та Канаді, доля осіб похилого віку, у яких вміст гемоглобіну менше нижньої границі норми для молодих індивідуумів, досить широко коливається і залежить від приналежності до певної етнічної чи соціально – економічної спільноти; частіше за все такі стани спостерігаються серед осіб похилого віку з низькими доходами [95].

Досить широко розповсюджений латентний дефіцит заліза, коли показники гемоглобіну ще у нормі, а транспортні та органні запаси заліза вже

вичерпані. Він коливається від 19,5 % до 30 %. Крім того, від 50 % до 80 % жінок мають в різних популяціях фактори ризику анемії [101,102]. У Центральній та Східній Європі 10-12 % жінок та 3-8 % чоловіків страждають на ЗДА, серед осіб молодого (ювенільний період) віку 50 % мають латентний дефіцит заліза чи залізодефіцитну анемію, а серед жінок репродуктивного віку у 30 % визначається дефіцит заліза.

Залежно від етіологічних причин, що викликають дефіцит заліза, ЗДА поділяють на п'ять груп: хронічні постгеморагічні; пов'язані із порушенням всмоктування або/та недостатнім надходженням в організм з їжею; пов'язані із недостатнім початковим рівнем заліза в організмі (частіше у дітей); пов'язані із підвищеною потребою в залізі (без крововтрат); пов'язані із порушенням транспорту заліза [95]. Найчастіше ЗДА спостерігають у жінок репродуктивного віку [101-102]. Як свідчать дані статистики, така закономірність властива і для регіону Закарпаття. Це пов'язано із тривалими та рясними менструаціями. Якщо крововтрата за один менструальний цикл перевищує 50 мл, то втрата заліза більше цього рівня не компенсується залізом, що надходить з їжі. З часом дефіцит заліза прогресує, тривало проходить латентно, доки його запаси не вичерпаються повністю та не розвинеться клініка ЗДА. ЗДА у жінок країн Азії, Африки та Латинської Америки пов'язана із частими вагітностями та пологами і, як наслідок, є наявність важких клінічних форм ЗДА та анемії у новонароджених [95].

Основною причиною ЗДА у чоловіків, а також у жінок, без жодних гінекологічних захворювань, є крововтрати із травного тракту, що обумовлені виразковою хворобою, ерозивним гастритом, кілами стравохідного отвору діафрагми, пухлин шлунку та кишечника, неспецифічним виразковим колітом, цирозом печінки з явищами портальної гіпертензії тощо [95]. Дефіцит заліза може виникати у хворих на гемолітичну анемію із внутрішньо - судинним гемолізом. Залізо при цьому виділяється із сечею у вигляді гемоглобіну (гемоглобінурія) та гемосидерину (гемосидеринурія). Найчастіше дефіцит заліза спостерігається у хворих на пароксизмальну форму аутоімунної гемолітичної

анемії [95]. Частими її причинами є захворювання сечової системи, ускладнені мікро– та макрогематурією: хронічний гломерулонефрит і пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, полікістоз нирок, пухлини нирок і сечового міхура.

Анемія може розвиватись при захворюваннях ендокринної, серцево – судинної і дихальної систем, при порушеннях всмоктування заліза у травному тракті – анентеральні стани, синдром мальабсорбції, хронічні ентерити. Часто така анемія має ознаки ЗДА, але її відносять до анемії хронічного запалення. Для таких анемії властивий суттєво інший патогенез. При недостатньому вмісті заліза у харчовому раціоні у дітей та дорослих може розвинутих дефіцит заліза аліментарного генезу [94,96].

Залізо є надзвичайно важливим есенціальним металом, що необхідний як кофактор білків, що бере участь у процесі передачі електронів та кисневому обміні. Воно одночасно і есенціальне для будь – якої форми життя і потенційно токсичне. Описано цілий ряд небезпечних для життя пацієнтів побічних ефектів, аж до летальних випадків, при пероральному прийомі препаратів заліза [103-109].

Залізо є макроелементом, оскільки в організмі дорослої людини вміст його перевищує 1 грам і складає 4-6 грамів [94-96,110]. Екзогенне залізо надходить в організм з їжі. Фізіологічна потреба заліза полягає у компенсації його втрат із калом, сечею, потом, а також витрат на синтез гемоглобіну, міоглобіну, забезпечення діяльності ензимів, утворення запасів. Залізо, яке знаходиться в організмі умовно можна поділити на: функціональне (залізо, яке входить у склад еритрокаріоцитів кісткового мозку і циркулюючих еритроцитів, ферментів і міоглобіну), транспортне (зв'язане із трансферином), депоноване (зв'язане із феритином і гемосидерином) та вільний пул. Добова потреба дорослої людини в залізі складає 1,0 – 1,5 мг, з їжею всмоктується приблизно 10 % заліза.

При дефіциті заліза, більша його частина поступає у кровообіг, де зв'язується із білком – трансферином [111]. Система, відповідальна за це, знаходиться переважно у дванадцятипалій кишці і верхньому відділі тонкої кишки. Всмоктування відбувається на всьому протязі кишківника. Механізми

проникнення заліза у клітини, переносу його до апоферитину, та вивільнення з клітини у транспортну систему крові не до кінця встановлені, однак, відомо, що білок гепсидин вважається одним із основних регуляторних білків, що контролюють засвоєння заліза кишечником [112-115]. Гепсидин було виділено шляхом супресивної від'ємної гібридизації, виконаної між мишами, навантаженими карбонілом заліза та мишами контрольної групи. Кількість mRNA (mRNA – мРНК), яка пов'язана із концентрацією заліза у печінці, збільшилась у печінці експериментальних (карбонільне залізо) та спонтанно ($\beta 2$ – мікроглобулін уражених мишей) перевантажених залізом мишей. Експресія гепсидину збільшувалась із перевантаженням залізом і зменшувалась із виснаженням запасів заліза. Щоб довести, що гепсидин може безпосередньо виконувати роль сенсора гомеостазу заліза, були виведені трансгенні миші з надлишковою експресією гепсидину у печінці. Трансгенні миші помирали перинатально з важкою залізодефіцитною анемією. Вони мали низький рівень заліза в організмі та важку мікроцитарну анемію. Ці результати свідчать про роль гепсидину як ймовірного гормону регулювання заліза, який обмежує абсорбцію заліза у кишечнику та сприяє накопиченню заліза у ретикуло – ендотеліальних клітинах. Було виявлено зворотну кореляцію між експресією гепсидину, експресією дуоденальних транспортерів заліза та абсорбцією заліза. Спершу мишей годували їжею збагаченою залізом, що згодом була замінена на збіднену залізом їжу. Абсорбція заліза збільшувалась, що супроводжувалось збільшенням експресії дуоденальної редуктази заліза та дуоденальних транспортерів заліза – DMT1 іFPN1. Ці зміни корегували зі зменшенням експресії гепсидину у печінці та насиченням трансферину. Ні змін у місцях накопичення заліза, ні гематологічних параметрів не спостерігали у них, що свідчить, про те, що експресія гепсидину може регулюватись до впливу на накопичення заліза та еритропоез. Крім того, результати вказують, що концентрація клітинного заліза не єдиний фактор, що впливає на експресію гепсидину.

Гепсидин був ідентифікований як регулятор, що поєднує запаси заліза в організмі з абсорбтивними клітинами кишечника. Він може діяти як еритроїдний

регулятор, який передає еритроїдну потребу організму до ентероцита. Продукція еритропоетину стимулюється, коли виникає гіпоксія, яка у свою чергу підвищує синтез еритроцитів (еритроцитів – RBC). Це призводить до підвищеного постачання кисню в організм. При гіпоксії відмічали зростання кишкової абсорбції. Було повідомлено, що у мишей, що мешкали у камерах гіпобаричної гіпоксії, відмічалось зниження регулювання експресії гену гепсидину у клітинах гепатоми людини НерG2 та Нер 3В в умовах гіпоксії. Даний факт міг би пояснити посилене вивільнення заліза із ретикулоендотеліальних клітин та посилену кишкову абсорбцію заліза під час гіпоксії, які допомагають постачати більше заліза для еритропоезу (29). Було встановлено, що введення еритропоетину, значно знижувало експресію гену гепсидину печінки у мишей. Це наводить на думку, що гіпоксія діє і на індукцію еритропоезу, і на зниження регулювання гену гепсидину через еритропоетин. При дефіциті заліза зменшується синтез гепсидину у печінці, збільшується вміст трансферину і трансферинових рецепторів на поверхні ентероцитів [113,115]. Основна кількість заліза поступає із макрофагів при їх рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес забезпечується феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1) та регулюється декількома протеїнами, до яких відносяться білок спадкового гемохроматозу, залізорозв'язуючі елементи і залізовв'язуючий протеїн. Ці всі процеси регулює гепсидин [115].

Впродовж останніх років було відкрито певну кількість чинників, що мають пряму дію, а так само, факторів, що не мають безпосереднього впливу на експресію гепсидину, але впливають на нього через еритропоез, що контролюється дією еритропоетину. Одним із останніх на сьогоднішній день відкритих таких гуморальних факторів є сполука білкового походження – еритроферон. Він опосередковано впливає на активність метаболізму заліза в організмі. Еритроферон відноситься до гормонів і виробляється еритробластами у відповідь на вплив еритропоетину. Однак, необхідні подальші дослідження по визначенню рецепторів інтерферону, а також інших факторів, які контролюють

експресію гепсидину, та, як наслідок, збереження константи рівня заліза в організмі, що може мати першочергове значення при розробці методів діагностики, ефективного лікування та профілактики станів, що пов'язані з порушенням регуляції метаболізму заліза.

При досягненні балансу заліза певна його частина зберігається у клітинах у формі внутрішнього феритину. Апоферитин є зберігаючим білком для заліза. Після того, як залізо із просвіту кишечника потрапляє до циркулюючої крові, воно зв'язується із трансферином плазми крові [115].

Трансферин – транспортний білок, що відноситься до групи бета – глобулінів. Основною функцією є зв'язування заліза і його транспорт до місць депонування чи утилізації для забезпечення потреб організму [111, 114, 115]. Молекула трансферину має два металозв'язуючі центри (сайти) і здатна зв'язувати різні мікроелементи, зокрема залізо, цинк, кобальт, алюміній, тощо, однак спорідненість трансферину до цих металів нижча ніж до заліза. Це обов'язково необхідно враховувати при призначенні комплексних препаратів заліза, які містять вказані мікроелементи, оскільки вони будуть конкурувати із залізом за зв'язок із білками – переносниками, зменшуючи біодоступність заліза. Відстань між металозв'язуючими центрами складає $3,55 \pm 0,45$ нм. Завдяки наявності аніонів трансферин може зв'язувати залізо [111]. Спорідненість трансферину до Fe^{3+} значно вища, ніж до Fe^{2+} . Кожна його молекула може зв'язати дві молекули Fe^{3+} , що відповідає 1,14 мкг Fe на 1 мг трансферину. Для запобігання гідролізу місць контакту, одночасно з Fe відбувається зв'язування бікарбонату, що утворює прошарок між залізом і білком [115]. Трансферин насичений залізом приблизно на 30 %. Насиченість залізом визначається співвідношення концентрації заліза сироватки до концентрації трансферину сироватки (коригуючий коефіцієнт 1,41) і визначається за формулою: насичення трансферину (%) = (залізо (мкг/дл) : трансферин (мг/дл) x 1,41) x 100.

Перед тим, як залізо увійде до складу трансферину, відбувається окислення трансферину. Спочатку трансферин зв'язує аніон, як правило це HCO_3^- - потім відбувається абсорбція Fe^{2+} і його окислення у присутності молекулярного

кисню, і, як наслідок, утворюється комплекс Fe^{3+} -ТФ- CO_3^{2-} . Послідовність зв'язування заліза може бути і дещо іншою: Fe^{2+} - аніон і потім Fe^{3+} - трансферин. Для передачі заліза акцепторним клітинам трансферин зв'язується із рецептором CD71 на поверхні клітини, а потім здійснюється ендоцитоз молекули ТФ і рецептора. Комплекси ТФ – CD71 збираються і накопичуються у рециркулюючих везикулах. Останнім часом, ця властивість трансферину і його рецептора використовується для цілеспрямованого транспорту лікарських засобів у клітини [111]. Залежно від насичення залізом виділяють: апотрансферин, ТФ (Fe) та ТФ (Fe)₂. У стані фізіологічної рівноваги у здорової людини у плазмі крові міститься 39,2 % - апотрансферину, 11,2 % - С – кінцевого ТФ (Fe), 22,9% - N – кінцевого ТФ (Fe) та 26,7 % - ТФ (Fe)₂ (6-8). С – та N – кінцеві фрагменти молекули трансферину і апотрансферин взаємодіють з одним атомом заліза. Ці ізоваріанти виявлені у крові, у спинномозковій та інтерстиціальній рідинах. Важливим джерелом трансферинового заліза є фагоцитовані еритроцити, у яких залізо вивільняється під дією гемоксигенази макрофагів.

Залізо досить міцно зв'язане із трансферином і надходження комплексу Fe – ТФ у клітину здійснюється за допомогою трансферинового рецептору (ТФР). Трансфериновий рецептор є трансмембранним глікопротеїном, який складається із двох ідентичних поліпептидних ланцюгів. Позаклітинна частина рецептора складається із трьох а-доменів. Із одним із них нековалентно асоціюється β_2 – мікроглобулін, який стабілізує структуру ТФР.

Трансфериновий рецептор експресується на всіх клітинах, що потребують залізо, окрім високодиференційованих. 80 % трансферинових рецепторів локалізовано на поверхні еритроїдних попередників, що містяться у кістковому мозку. Значна їхня кількість експресується також на клітинах плаценти і клітинах, що діляться.

Концентрація розчинних трансферинових рецепторів у нормі становить 5,6 мг/л, але при залізодефіцитній анемії підвищується, завдяки чому можна оцінити стан еритропоезу [95]. Вміст розчинних трансферинових рецепторів

збільшується і при перебігаючих проліферативних, у тому числі і пухлинних процесах, надаючи визначенню трансферинових рецепторів діагностичного значення.

Трансферин синтезується переважно у печінці, у нейронах та лімфоцитах. Регулювання цього процесу у лімфоцитах здійснюється гама – інтерфероном, інтерлейкінами – 1, - 2, - 6 і фактором некрозу пухлин (6, 7). Гени, які відповідають за експресію CD71 відіграють суттєву роль у експресії антигенів, пов'язаних із клітинною проліферацією. Тому CD71 можуть виступати як мішені при терапії різних лімфопроліферативних захворювань. Трансферин є і ростовим фактором, що бере участь у рості більшості клітинних культур *in vitro* [111,115]. Він виявився селективним ростовим фактором таких пухлин як рак простати і дрібноклітинний рак легень [115].

Імунологічно виділяють три групи трансферинів за антигенною структурою (А, В, С) та шість підгруп (а1, в1, в2, в3, в4, с). Різновидності молекул трансферину формують білкову антигенну систему сироватки крові – систему трансферину. Біологічна функція трансферину полягає у зв'язуванні, транспортуванні та посиленому накопиченні заліза у разі його надлишку. Наразі залізо розглядають як малотоксичну хімічну сполуку, що має слабкофіброгенну та слабкоподразнюючу дії, тому перенавантаження залізом є токсичним для організму [103-109]. За гігієнічною класифікацією залізо і його оксиди відносять до III та IV класів небезпеки. Як свідчить аналіз літератури останніх років, зацікавленість до метаболізму заліза і чинників, які його супроводжують, в умовах підвищеного накопичення і захворювань, пов'язаних із перевантаженням залізом зростає [116-122]. Очевидно, що при різноманітних імунних процесах та інфекціях необхідна певна кількість заліза для забезпечення функціонування систем клітинного і гуморального імунітетів, передусім, у системі фагоцитуючих макрофагів. Оскільки трансферин є переносником заліза, його слід розглядати як один із факторів резистентності організму [111].

Важливу роль для функціонування імунітетів відіграє також депонування заліза, яке відбувається завдяки білкам феритину та гемосидерину [115].

Феритин знаходиться практично у всіх тканинах. Особливо висока його тканинна концентрація і синтетична властивість у печінці, селезінці та кістковому мозку. Молекулярна маса 440 тис. Д. Білок у вільному від заліза виді називається апоферитином. Феритин складається із білкової оболонки, що оточує ядро трьохвалентного заліза у вигляді комплексів окису і фосфату заліза. Кожна молекула апоферитина може абсорбувати до 5 тис. атомів заліза, однак більшість молекул вміщують від 1 тис. до 3 тис. атомів заліза. До основних функцій феритину є утворення запасів заліза і швидкої мобілізації його залежно від потреби. Показники феритину у сироватці крові дають досить точне уявлення про кількість заліза в організмі як при дефіциті заліза, що не супроводжується соматичними захворюваннями, так і при первинному чи вторинному перевантаженні залізом. Саме тому у клінічній діагностиці показник рівня феритину рекомендують використовувати як показник, що дозволяє оцінити пул депонованого заліза [94-96, 123, 124].

Основну заліздепонувальну функцію в організмі виконує феритин печінки. Феритин слизової оболонки тонкого кишечника відповідає за перенос заліза, що всмокталось в еритроцити, до трансферину плазми. Феритин еритроїдних клітин – попередників забезпечує адекватне поступлення заліза для потреб гемопоезу. Феритин селезінки виконує депонувальну роль і забезпечує видачу заліза трансферину плазми. У стані фізіологічної рівноваги рівень феритину у плазмі корелює із запасами заліза в організмі [95]. Встановлено, що у сироватці дорослої людини 1 мкг/л феритину у нормі відповідає близько 8 мг депонованого заліза. Для здорових дорослих осіб рівень феритину у сироватці крові залежить від статі і у меншій мірі від віку (2, 6, 12). У жінок дітородного віку рівень феритину складає 10 – 90 мкг/л, а у чоловіків – 30 – 200 мкг/л. У клінічній практиці визначення рівня феритину використовується для оцінки депонування заліза: зменшення рівня феритину у сироватці крові є ранньою ознакою латентного дефіциту заліза. У комплексі з іншими змінами параметрів заліза рівень феритину може свідчити про наявність залізодефіцитної анемії [94, 95, 124]. Різке підвищення показника феритину у сироватці крові може свідчити

про гемохроматоз чи про трансфузійний гемосидероз. Останнім часом рекомендують визначати базовий рівень феритину перед призначенням лікування залізодефіцитних станів і спостерігати за його динамікою у процесі лікування. Саме відновлення рівня феритину у сироватці крові свідчить про заповнення депо залізом і дозволяє переходити від терапевтичних доз до підтримуючих доз заліза чи проведення профілактичного лікування. Якщо ж рівень феритину у сироватці крові нормальний, але наявні сидеропенічний та анемічний синдроми, це може свідчити про порушення процесів утилізації заліза в еритроїдних клітинах – попередниках. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), врахувавши актуальність проблеми дефіцита заліза для людства, в 2020 році видала керівництво з оцінки статусу заліза в організмі за рівнем сироваткового феритину як для окремих категорій населення, так і в популяції [125].

Рівень феритину у сироватці крові збільшується і при наявності різного роду пухлин в організмі: раку яєчок, простати, підшлункової залози, легень, прямої кишки, при гострих лейкоміях, хронічній мієлоїдній лейкомії, лімфомі Ходжкіна, інших лімфомах, мієломній хворобі. Збільшення рівня феритину у сироватці крові при означених захворюваннях можливе у 5 – 7 разів [94-95,115]. Концентрація феритину збільшується при захворюваннях печінки, які супроводжуються деструкцією гепатоцитів. При цьому феритин безпосередньо вивільнюється із клітин печінки, які його депонують. Відповідно, підвищення вмісту феритину у сироватці крові може бути як онкомаркером, так і ознакою захворювання печінки.

Для постійної підтримки нормального вмісту заліза в організмі, воно повинно надходити в організм або з їжею, або ж призначатись перорально чи внутрішньовенно. Надходження з їжею залежить від характеру їжі (у вегетаріанців абсорбція нижча, ніж у «м'ясоїдів») та від її калоражу (6 мг елементарного заліза всмоктується із 1000 калорій). Для відновлення втраченого заліза споживання елементарного заліза повинно становити 1,0 мг/добу, а для жінок, які менструють – 1,4 мг/добу. У той же час у США середнє споживання

заліза становить 15 мг/добу, зокрема, у жінок – 11 мг/добу. Основним регулятором балансу заліза є процеси абсорбції біометалу у травному тракті. При дефіциті в організмі абсорбція заліза збільшується, а при надлишку – знижується.

Склад їжі та медикаменти суттєво впливають на процеси всмоктування. Так, аскорбінова кислота підвищує всмоктування Fe^{3+} і у меншій мірі Fe^{2+} , фосфати і фітати знижують абсорбцію на 50 %. Залізо, що знаходиться у різних продуктах має різну біодоступність. Порівняно з лікарськими препаратами Fe^{2+} біодоступність заліза овочів становить 1/20, заліза курячих яєць – 1/8, а заліза печінки і гемоглобіну – від 1/2 до 2/3.

На даний час, виявлено декілька раніше невідомих білків, два з яких – мобілферин і $v3$ -інтегрин, які полегшують всмоктування Fe^{3+} , а двовалентний транспортер металів - Fe^{2+} . Стимулятор транспорту заліза полегшує абсорбцію обох сполук заліза [115]. Означені білки забезпечують надходження заліза в ентероцити. Надходження заліза у кров з клітин кишечника здійснюється базолатеральним транспортером заліза, гепестином, що є гомологом церулоплазміну та комплексом трансферинового рецептору з білком спадкового гемохроматозу. Зазначені переносники заліза присутні не тільки в ентероцитах, але і у нуклейованих клітинах інших органів.

З їжею в організм залізо надходить у вигляді феро(Fe^{2+})- і переважно фері(Fe^{3+}) – іонів, причому тривалентне залізо розчинне у кислому середовищі шлунку. При надходженні шлункового вмісту у кишечник рН хімусу підвищується і Fe^{3+} утворює нерозчинні солі. За цих умов тільки муцин, хелатуючи залізо, здатний підтримати фері – іон у розчинному стані. На мембрані ентероцитів комплекс муцин – залізо – $v3$ – інтегрин взаємодіє з мобілферином, що знаходиться у цитоплазмі клітин просвіту кишечника. Мобілферин – мономерний білок з молекулярною масою 56 кДа, гомологічний до кальретікуліну, зв'язується з карбокситермінальним фрагментом альфа –

ланцюга інтегрин. По ланцюжку муцин – інтегрин – мобілферин залізо надходить у клітину [115].

Можна зробити припущення, що соціально-економічний устрій, особливості культури, традиції харчування населення Закарпаття відбиваються на виникненні і формуванні залізодефіцитних станів. Розвиток залізодефіцитного стану чи наявність ознак ЗДА визначаються величиною запасів заліза [94-96]. Клінічні прояви ЗДА включають різноманітні симптоми, оскільки всі системи організму потерпають внаслідок анемічної гіпоксії, ознак тканинного дефіциту заліза (сидеропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної метаболічної інтоксикації).

Анемічний синдром клінічно проявляється загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, головним болем, запамороченням, серцебиттям, задишкою під час фізичних навантажень, блідістю шкіри тощо. Сидеропенічний синдром зумовлений дефіцитом заліза у тканинах і може проявлятися зміною шкірних покривів (їх сухість), зміною придатків шкіри - ламкість та посмугування нігтів, випадіння волосся, неможливість відростити довге волосся внаслідок його ламкості, відчуття поколювання і пекучості язика, спотворення смаку у вигляді пристрасті до неїстівних речовин (крейди, попелу, глини, землі, льоду, зубної пасти тощо) і зміною нюху - пристрасті до запаху гуми, бензину, паленого, фарби, ацетону тощо. У ротовій порожнині та по ходу всього травного тракту, виявляють атрофічні зміни, формується глосит. Морфофункціональні зміни травного тракту зумовлюють зниження апетиту і анорексію, сидеропенічну дисфагію, відрижку і блювання після вживання їжі. Спостерігають зниження кислотоутворюючої функції шлунку, активності амілази, ліпази, трипсину. Наслідком цих змін у травному тракті є формування синдрому мальабсорбції. Проявом сидеропенічного синдрому може бути енурез та дизуричні явища. М'язеву слабкість, що спостерігається у переважної більшості хворих на ЗДА, пояснюють дефіцитом залізовмісних ензимів. Дистрофічні зміни склер очей проявляються

специфічними змінами у вигляді симптому "блакитних склер" [94-96, 123, 124, 126].

Нами було проведено дослідження частоти симптомів ЗДА у пацієнтів із високогірних (n=10) і низькогірних (n=10) районів Закарпаття. Загальні симптоми анемії, такі як запаморочення, слабкість, головний біль, частіше у вечірній час, задишка, відчуття серцебиття, схильність до знепритомнення (особливо в задушливих помешканнях), миготіння "мушок" перед очима, сонливість вдень і погане засинання вночі спостерігались у 20 (100%) обстежених. Частина хворих – по 8 у кожній групі (80%) були гіперчутливими до холоду, що очевидно обумовлено недостатнім кровопостачанням шкіри. Виразність скарг, що пояснюються загальними симптомами анемії, залежала від адаптації хворого до анемії. Чоловіки переносили анемію гірше, ніж жінки, а хворі віком 50-59 років - важче, ніж молоді. Краще адаптованими до анемії були хворі з повільним темпом анемізації. У 5 (50%) хворих із високогірних районів віком 50-59 років, які хворіли на ішемічну хворобу серця, посилення анемізації провокувало частіші напади стенокардії. У частини з них – 3 (30%) пацієнтів, через наявність вираженої анемізації, періодично з'являлися або збільшувалися ознаки серцевої недостатності (анемічне серце). У 8 (80%) обстежених із високогірних районів (проти 50% із низькогірних), відзначали негативний вплив анемії стосовно психіки: у 6 (60%) хворих спостерігали дратівливість, у 7 (70%) - знервованість, у 5 (50%) - плаксивість, а у 9 (90%) пацієнтів - зниження пам'яті й уваги.

Клінічні прояви сидеропенічного синдрому у обстежених нами хворих були надзвичайно різноманітними, адже сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, сприяє розвитку і різноманітних симптомів. При проведенні аналізу клінічних проявів сидеропенічного синдрому у обстежених нами хворих, ми вирішили згрупувати прояви нестачі заліза у організмі пацієнтів наступним чином:

1. Зміни м'язевого апарату спостерігали у 18 (90%) хворих, що проявлялося м'язевою слабкістю і швидкою стомлюваністю м'язів при фізичних

навантаженнях. У 10 (50%) хворих відмічали імперативні поклики на сечовиділення, у 5 (25%) пацієток - неможливість утримувати сечу при сміху і кашлі, а у 1 (5%) хворої - енурез.

2. Зміни шкіри та її придатків спостерігали у 20 (100%) обстежених хворих. У 18 (90%) обстежених виявляли сухість і лущіння шкіри, у 10 (50%) шкіра була в'ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворювалися тріщини. У 1 (5%) хворого виявили тріщини анального отвору, а ще у 2 (10%) хворих - тріщини зустрічалися в куточках рота, на стопах, долонях. У 18 (90%) хворих спостерігали тьм'яне і ламке волосся, у 16 (80%) пацієнтів воно посилено випадало. Серед обстежених, у 5 (25%) хворих відзначали зміни нігтів: потончення, ламкість, поперечну посмугованість. Койлоніхію, що є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза, спостерігали у 2 (10%) хворих.

3. Зміни травного тракту у обстежених хворих. Частина хворих – 18 (80%) відзначали відчуття важкості в епігастральній ділянці живота, 16 (80%) погіршення апетиту, 16 (80%) диспептичні симптоми, 6 (30%) нудоту, 10 (50%) метеоризм, 6 (30%) хворих затвердіння, а 8 (40%) схильність до діареї.

У 4 (20%) обстежених спостерігали зміни видимих слизових оболонок травного тракту. При огляді рота і ротової порожнини у 2 (10%) хворих зустрічалися тріщини в куточках рота (cheilosis), у 1 (5%) - ерозії (ангулярний стоматит). У 6 (30%) пацієтів виявляли пародонтоз, а у 18 (90%) - карієс. Глосит у обстежених хворих виявляли в 1% випадків (2 хворих). За його наявності хворі скаржилися на відчуття розпирання в язиці, його щеміння, почервоніння кінчика. У цих хворих виявляли також повну атрофію сосочків язика. У 8 (40%) хворих спостерігали зміни сприймання смаку (рiса chlorotica), що виражалося в нескоримому бажанні до поїдання чого-небудь не- або малоїстівного: землі (геофагія), крейди – у 1 (5%) хворого глини – у 2 (10%) хворих, льоду (пагофагія) – у 1 (5%) пацієнта, крохмалю (амілофагія) – у 1 (5%) хворого, сирого тіста – у 1 (5%) обстеженого, фаршу – у 1 (5%) пацієнта та сухої локшини і крупів – у 1 (5%) хворих. Нерідко у обстежених хворих з'являлося просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми, як правило, швидко зникали

після призначення препаратів заліза. Сидеропенічну дисфагію - синдром Пламмера–Вінсона (Plummer–Vinson), що виникає внаслідок сухості слизової стравоходу, її атрофії, спастичного стану верхнього відділу стравоходу спостерігали у 2 (10%) обстежених. Атрофічний гастрит та зниження шлункової секреції виявляли у 16 (80%) хворих.

4. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів виявляли у 6 (30%) хворих, серед них : хронічний атрофічний риніт - у 1 (5%) обстежених, атрофічний фарингіт – у 2 (10%) пацієнтів, у 3 (15%) хронічний атрофічний трахеїт та бронхіт. У 1 (5%) хворих відмічали порушення сприйняття нюху, що проявлялося пристрасстю до незвичайних запахів: бензину, гасу, газетного паперу, мазуту.

5. Зміни слизової органу зору у вигляді "симптома синіх склер" виявляли у 16 (80%) обстежених хворих.

6. Зміни терморегуляції, що проявлялося постійним субфебрилітетом, виявляли у 1 (5%) хворих. Інших причин, окрім дефіциту заліза, для його виникнення при обстеженні хворих ми не знаходили. На наш погляд, означений симптом можна вважати однією із числа ознак виразної ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА. Очевидно, що він може бути обумовлений порушенням діяльності структур терморегуляції в умовах накопичення фізіологічно-активних сполук.

7. Дистрофічні зміни внутрішніх органів, що є результатом метаболічних та ферментативних порушень за умов дефіциту заліза і наслідком анемічної гіпоксії, виявляли у всіх обстежених. Зокрема, вторинну анемічну сидеропенічну міокардіодистрофію виявляли у 16 (80%) хворих. Її проявами у обстежених нами хворих було: розширення межі перкуторної тупості серця вліво, посилення першого тону на верхівці серця, зміни реполяризації за даними ЕКГ. Велоергометрична проба у хворих на ЗДА, як правило, вказувала на зниження межі фізичного навантаження (зменшення вольтажу сегмента ST на 1 мм і більше при проведенні проби навантаження ходьбою). У деяких хворих – 2 (10%) пробу припиняли через появлення виразної слабкості і наявність задишки.

При Ехо-КГ у обстежених хворих знаходили ознаки гіпертрофії міокарда, частіше - міжшлуночкової перетинки. Такі зміни можна пов'язати з роботою серця при анемії в гіпердинамічному режимі (компенсаторне підвищення частоти скорочень серця, серцевого викиду, обсягу циркуляції і швидкості кровотоку).

На відміну від більшості інших анемій, ЗДА зазвичай не супроводжується значним зниженням еритроцитів в одиниці об'єму крові [127,128]. Варто відмітити, що для високогір'я характерний розвиток вторинного симптоматичного еритроцитозу. Цей факт може знівелювати характерні зміни периферичної крові, які властиві ЗДА [100]. Для лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії використовують різноманітні методи. Перш за все це гемоглобінометрія, визначення кількості еритроцитів та їх морфологічна характеристика, еритроцитометрія, визначення гематокритного числа, колірного показника та індексів еритроцитів, підрахунок кількості ретикулоцитів [94-96]. Доступним та інформативним показником є колірний показник. Він відображає вміст гемоглобіну в еритроциті і становить собою розрахункову величину. Однак важливо відмітити, що гіпохромія не є специфічною ознакою характерною тільки для ЗДА. Гіпохромними можуть бути анемії обумовлені дефіцитом міді, цинку, марганцю, порушенням обміну порфіринів, свинцевою інтоксикацією, інфекційними і запальними процесами. Можна стверджувати, що зміни даного показника слід враховувати у комплексі з іншими лабораторними ознаками ЗДА.

Результати еритроцитометрії є суттєвим моментом для уточнення характеру анемії [128]. Для ЗДА властиве зміщення еритроцитометричної кривої Прайс Джонса вліво, за рахунок збільшення кількості мікроцитів у периферичній крові. Мікроцити це еритроцити із діаметром 6,9 мкм і менше. У здорових людей еритроцити, залежно від діаметру, поділяються на: нормоцити (діаметр 7,0-8,0 мкм) – 68%, мікроцити - 15,2%, макроцити (діаметр 8,0 мкм і більше) - 16,8%. Важливо, що при активації компенсаторно пристосувальних механізмів адаптації організму до гіпоксії у хворих на ЗДА збільшується кількість макроцитів, як відображення механізмів, спрямованих на її усунення.

Виснаження цих механізмів призводить до переважання мікроцитозу у поєднанні з гіпохромією. З'являються мішенеподібні еритроцити, анулоцити, а при глибокому дефіциті заліза краплеподібні еритроцити (дакріоцити) і плантоцити. Анізоцитоз і пойкилоцитоз є ще одними лабораторними ознаками ЗДА [94-96]. Вторинні метаболічні порушення, які виникають в умовах сидеропенії та анемічної гіпоксії у хворих на ЗДА, значно змінюють функціонування систем підтримки гомеостазу, важливою ланкою серед яких є еритроцити периферичної крові. При ЗДА значно змінюються фізичні, біохімічні, морфофункціональні властивості еритроцитів. Зміни еритроцитів при ЗДА слід розглядати як наслідок порушень процесів еритропоезу в умовах дефіциту заліза та участь даних клітин у компенсаторно-приспосувальних реакціях, спрямованих на усунення анемічної гіпоксії та посилення оксигенації периферичних тканин [95].

На співвідношення між об'ємами плазми і формених елементів вказує гематокритне число. Цей показник використовується для оцінки ступеня важкості анемії, та для розрахунку величин, що відображають різноманітні характеристики еритроцитів. Використання розрахунків з урахуванням відхилення на гематокритне число, робить більш точними визначення вмісту біохімічних параметрів у хворих на анемії та еритроцитозі [129].

Показник МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) у хворих на ЗДА знижений, оскільки він відображає гіпохромію. Показник МСНС (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) вказує на ступінь насичення еритроцита гемоглобіном у відсотках. Для ЗДА властиве зменшення даного показника. Середній об'єм еритроцитів MCV (Mean Corpuscular Volume) також знижений при залізодефіцитній анемії. Цей показник визначають шляхом ділення гематокритного числа на загальну кількість еритроцитів в 1 мкл крові. Середній діаметр еритроцитів обчислюють шляхом множення кожного відсотка клітин з певним діаметром на його значення в мкм, зведеним до суми цих поділів і помноженим на 100. Для ЗДА властиве зниження цього показника відносно норми ($7,55 \pm 0,099$ мкм) Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW) розраховують

як коефіцієнт варіації MCV: $RDW=SD/MCV \times 100\%$, де SD стандартне середньоквадратичне відхилення об'єму еритроцитів від середнього значення. У нормі RDW дорівнює 11.5-14.5%, а при ЗДА цей показник більший.

Анізоцитоз характеризує коливання об'єму еритроцитів. Більш точно цей показник можна виявити прибором при автоматичному підрахунку, ніж при візуальній оцінці мазка крові. За допомогою мікроскопа оцінка ступеню анізоцитозу може супроводжуватись цілим рядом помилок. Наприклад, при висушуванні еритроцитів у мазку крові їх діаметр зменшується на 10-12%, у товстих мазках еритроцити менших розмірів, ніж у тонких. Позбавитися артефактів можна завдяки автоматизованому підрахунку із застосуванням кондуктометричного методу.

Визначення кількості ретикулоцитів у крові є істотним моментом лабораторної діагностики анемії. Для ЗДА властивий нормальний вміст ретикулоцитів. Ретикулоцити - це молоді еритроцити, що утворюються внаслідок втрати нормобластами ядер. За Гейгельмеером (1938) виділяють V ступенів зрілості ретикулоцитів. У здорової людини міститься від 2 до 10 ретикулоцитів на 1тис. еритроцитів, причому в нормі зустрічаються тільки ретикулоцити III і IV ступеня зрілості. Посилення регенерація еритроїдного паростка кровотворення супроводжується збільшенням вмісту ретикулоцитів 0, I, та II ступенів зрілості. Це називається лівим зсувом ретикулоцитарного ряду. У хворих на ЗДА кількість ретикулоцитів до призначення лікування, зазвичай, залишається в межах норми [94-96]. Іноді можливе зменшення чи незначне підвищення кількості ретикулоцитів при ЗДА. На стадії верифікації діагнозу це може свідчити про значні хронічні крововтрати [94]. Після призначення патогенетично обґрунтованого лікування у пацієнтів із ЗДА спостерігають позитивне зрушення кількості ретикулоцитів починаючи з 5-го дня, а на 7-10-й день розвивається ретикулоцитарний криз. Відсутність зрушення кількості ретикулоцитів у хворих на ЗДА при прийомі препаратів заліза може свідчити про невірно верифікований діагноз, наявність онкологічних захворювань чи неадекватність лікування [96].

Показник кількості ретикулоцитів може бути використаний для оцінки ефективності еритропоезу. Величину ефективного еритропоезу за добу (К) визначають за формулою:

$$K = \frac{P_0 - P_4}{4} \times \frac{E \times 24}{1000}$$

де: P₀ - число ретикулоцитів у крові у %; P₄ - число ретикулоцитів після інкубації крові протягом 4 годин у пробірці при 37°C у %; E - кількість еритроцитів у 1 мкл крові.

Нормальне значення К, визначене за цією методикою становить 0,06-0,08×10¹²/л на добу. Це кількість еритроцитів, що утворюється і виходить в 1 л крові периферичного кровообігу. Розгорнутий аналіз периферичної крові з визначенням кількості ретикулоцитів має бути обов'язковим дослідженням для верифікації діагнозу анемії будь-якого походження [94-96].

При набутих гемолітичних анеміях спостерігається значне підвищення кількості ретикулоцитів (в період гемолітичного кризу до 300-400‰) [94]. Спадковим формам гемолітичних анемії також властиві високі цифри кількості ретикулоцитів [96]. Кількість ретикулоцитів може бути індикатором величини дефекту еритроцитарних ензимів глюкозо-6-фосфатдегідрогенази чи піруваткінази. При таласемії та гемоглобінопатіях відмічається ретикулоцитоз із зрушенням ретикулоцитарного ряду вліво до ядромістких клітин. Ступінь вираженості ретикулоцитозу та тяжкість перебігу захворювання пропорційно залежать одне від одного. Підвищення кількості ретикулоцитів у периферичній крові є характерною ознакою для анемії Якша-Гайема або малярії [95].

Зменшення кількості ретикулоцитів спостерігається у хворих на мегалобластні анемії, кількість, особливо при важкому перебігу захворювання [94,96]. Однак, бувають нормальні і навіть дещо підвищенні показники кількості ретикулоцитів. Після верифікації діагнозу мегалобластної анемії за результатами аспіраційної біопсії кісткового мозку з підрахунком мієлограми, призначення препаратів вітаміну В12 чи фолієвої кислоти (залежно від етіологічного чинника)

супроводжується позитивним зрушенням кількості ретикулоцитів на 3-5 добу та розвитком ретикулоцитарного кризу починаючи з 7-ї доби від початку призначення терапії. В кістковому мозку зникають ознаки мегалобластної еритропоезу, а повне відновлення настає через 1,5-2 місяці. До того часу нормалізується кількість ретикулоцитів і у периферичній крові [94,96].

При захворюваності на анемії ступінь ретикулоцитозу є важливим лабораторним показником для оцінки регенераційної здатності системи еритрону. Показник кількості ретикулоцитів може бути інформативним при скринінгових дослідженнях для виявлення деяких безсимптомних форм анемій, гемоглобінопатій, диференційної діагностики анемій, для оцінки ефективності терапії прогнозування перебігу захворювань.

Показник метаболізму заліза при ЗДА характеризуються зниженим рівнем вмісту заліза у сироватці (нормальні показники для чоловіків – 13 – 30, для жінок – 12 – 25 мкмоль/л), підвищеною загальною залізовв'язуючою здатністю сироватки крові (нормальні показники 30-85 мкмоль/л). Різниця між цими двома показниками відображає латентну залізовв'язуючу здатність сироватки (в нормі менше 47 мкмоль/л). При ЗДА цей показник підвищений. Співвідношення показника заліза сироватки і загальної залізовв'язуючої здатності вказує на насичення залізом трансферину (в нормі 16-50%). При ЗДА цей показник знижений. Для ЗДА характерне зменшення кількості феритину у сироватці крові (норма 15-150 мкг/л). Окрім визначення показника феритину для оцінки запасів заліза в організмі, рідко, але може застосовуватись десфераловий тест. Визначення протопорфіринів у еритроцитах у пацієнтів із ЗДА вказує на їх збільшення (норма – 18–89 мкмоль/л). Завдяки радіологічним дослідженням виявляють збільшення кліренсу заліза плазми. Таким чином, лабораторним критерієм ЗДА є гіпохромна анемія, що супроводжується морфологічними змінами еритроцитів, зниженим вмістом сироваткового заліза, підвищенням загальної залізовв'язуючої здатності крові, зменшенням насиченості трансферину залізом і зниженням концентрації феритину у сироватці крові.

Група по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) в якості верифікаційних критеріїв ЗДА рекомендувала використовувати 3 показники: падіння рівня гемоглобіну нижче вікових і статевих норм; зниження вмісту ФН менше 12 мкг/л; підвищення рівня рТФР понад 7 мг/л. Разом з тим, рекомендації ВООЗ (2020) останнього часу скеровують орієнтуватися переважно на показник рівня ФН у сироватці крові [125].

Вчасна діагностика ЗДА дозволяє вибрати обґрунтовану стратегію лікування. Лікування хворих повинно бути патогенетично обґрунтованим, комплексним і становити цілісну лікувальну програму, якої пацієнт повинен ретельно дотримуватись та яка повинна контролюватись лікарем. Лікування спрямовується як на усунення симптомів анемії так і на ліквідацію дефіциту заліза, і поповнення його запасів в організмі. Схема лікування повинна включати в себе: усунення етіологічних чинників, раціональне лікувальне харчування, патогенетичне лікування препаратами заліза та профілактичні заходи із запобігання рецидиву [123,124,126]. Хворим із ЗДА рекомендують дієту, що збагачена залізом. За добу в організм може всмоктатись максимум 2 мг заліза з їжі. Залізо із продуктів тваринного походження всмоктується набагато краще і в більшій кількості, ніж із продуктів рослинного походження. Найкраще всмоктується двовалентне залізо, яке входить до складу гема. Залізо м'яса всмоктується краще, а у печінці воно міститься переважно у вигляді феритину, гемосидерину та у вигляді гема, тому із печінки воно всмоктується гірше, ніж залізо м'яса. Із яєць та фруктів залізо всмоктується у малих кількостях. Краще всього залізо всмоктується з телятини (22%) та з риби (11%), з бобів, яєць, фруктів всмоктується тільки 3% заліза, а з рису, шпинату, кукурудзи - 1%. Дієта хворого на ЗДА має складатись із 130 г білків, 90 г жирів, 350 г вуглеводів, 40 мг заліза, 5мг міді, 7 мг марганцю, 30 мг цинку, 5 мкг кобальту, 2 мг метіоніну, 4 г холіну, вітамінів групи В і С. Хворому рекомендують продукти, що містять залізо: телятина, риба, печінка, нирки, легені, яйця, крупи - гречана, вівсяна, бобові, білі гриби, какао, шоколад, зелень, овочі, горох, квасоллю, яблука, пшеницю, персики, родзинки, чорнослив. Для нормального кровотворення

організм потребує не тільки залізо, але й мікроелементи. Мідь входить до складу окислювальних ферментів цитохромоксидази і дифенолоксидази, стимулює кровотворення (синтез гемоглобіну та перетворення ретикулоцитів в еритроцити). Добова потреба дорослої людини складає приблизно 2-3 мг. Продуктами багатими на мідь є зернові культури (пшениця, овес, ячмінь), крупи (вівсяна, гречана, перлова), бобові (горох, квасоля), гриби, полуниця, лохина, чорна смородина, кавун, печінка, телятина. Зменшення показників міді в організмі також приводить до розвитку анемії. Марганець також впливає на механізми еритропоезу і утворення гемоглобіну, а також стимулює окислювальні процеси. Добова потреба в марганці складає 5-7 мг. Марганцем багаті продукти рослинного походження (пшениця, овес, ячмінь), крупи (вівсяна, перлова, пшенична, рисова) бобові (горох, квасоля), петрушка, кріп, шпинат, малина, лохина, чорна смородина. Цинк також стимулює утворення гемоглобіну і еритроцитів. Добова його потреба складає 10-15 мг. На цинк багаті дріжджі, печінка, нирки, легені, телятина, сири, бобові, зерна злаків, гриби, яйця курячі, куряче м'ясо. Кобальт входить до складу ціанокобаламіну. Цей метал посилює всмоктування заліза в кишечнику та його використання при синтезі гемоглобіну та еритроцитів. Добова потреба в кобальті складає 0,05-0,2 мг. На кобальт багаті печінка, нирки, молоко, риба, бобові, зернові злаки та крупи, чорна смородина, малина, агрус, петрушка, груші, вишні, арахіс, мигдаль, абрикоси. За відсутності протипоказань хворим на ЗДА рекомендовано вживання меду. Фруктоза, яка у ньому міститься (40%), сприяє всмоктуванню заліза у кишечнику. Мікроелементи, які містить мед, знаходяться у формі, найбільш придатній для всмоктування. Перевага надається темному меду, оскільки він містить у 4 рази заліза, міді в 2 рази, марганцю в 14 раз більше, ніж світлі сорти. На добу потреба в меду складає 100 г (на 3-4 прийоми) (50, 55, 57, 59). Фітозбір, у якому містяться листя кропиви, череди, полуниці, чорної смородини, а також відвар чи настій із плодів шипшини також рекомендовані для пацієнтів із ЗДА. Отже, лікувальне харчування є важливим компонентом комплексної терапії для пацієнтів із ЗДА, однак, для відновлення рівня заліза необхідне призначення препаратів заліза. Ще

з часів Давнього Єгипту та Риму залізо використовувалось як лікарський препарат, але пік його використання сягнув 1832 року, коли була встановлена ефективність препарату заліза при хлорозі.

На сьогодні у медичному арсеналі є доволі багато різноманітних препаратів заліза, як для внутрішнього прийому, так і для парентерального введення. Лікування залізодефіцитних станів базується на принципах відновлення дефіциту заліза в організмі та усуненні можливих причин його виникнення. Лікування можна починати тільки після встановлення діагнозу та причини виникнення. Саме усунення причини та патогенетично обґрунтована терапія є основними складовими комплексу заходів для лікування ЗДА [94-96, 110, 123, 126].

Перевага надається високодозовим препаратам заліза, оскільки добова доза двовалентного заліза повинна становити не менше 2 мг/кг маси тіла у дорослих, що в середньому становить на добу 100-300 мг елементарного заліза. Підбір препарату необхідно здійснювати з урахуванням особливостей перебігу ЗДА та супутніх захворювань. Гемотрансфузії при ЗДА не є патогенетично обґрунтованим методом лікування і їх слід використовувати тільки при наявності життєвих показань.

До тепер, процеси формування таких ускладнень дефіциту заліза, як анемічний, сидеропенічний синдроми, механізми ушкодження органів та систем у організмі людини внаслідок гіпоксії та сидеропенії недостатньо вивчені. Нещодавно з'явилися дані щодо синдрому метаболічної інтоксикації, який виникає внаслідок значного розбалансування обміну речовин і накопичення в тканинах сполук, що справляють патологічний вплив та порушують функціонування всіх органів та систем організму. У плазмі крові здорової людини міститься 4-7 мг заліза, а його концентрація протягом доби може коливатись від 12,5 до 30,4 мкмоль/л. Найвища його концентрація вранці - від 7 до 10 години, а найнижча увечері - між 20 та 22 годинами. При гострих та хронічних запальних процесах, пухлинах, гострому інфаркті міокарду можна спостерігати зниження вмісту заліза у плазмі крові. При пропасниці та гострій

стадії інфекційних захворювань завжди настає гіпоферимія, що є наслідком компенсаторно-приспосувальної реакції. Організм зменшує постачання заліза до тканин і таким чином гальмує розмноження бактерій, поділ яких залежить від наявності заліза та зменшення інтенсивності альтернативних аутоокислювальних процесів у них. При значному дефіциті заліза вміст його у сироватці зменшується. Однак, нормальні показники вмісту заліза в сироватці не виключають наявності латентного дефіциту заліза [94-96]. Встановлено взаємозв'язок обміну заліза з метаболізмом інших мікроелементів. Біологічна ефективність використання мікроелементів у організмі визначається рівнем збалансованості раціонів, поживними та біологічно активними речовинами, ступенем засвоєння та депонування мікроелементів, їх взаємодією між собою та іншими речовинами в процесі травлення, всмоктування у травному тракті, транспортування, проміжного обміну та засвоєння, екскреції, діяльності регуляторних систем, а також фізіологічним станом організму, статтю, віком тощо. Важливим є не тільки вміст мікроелементів у їжі, а й їхня засвоюваність. Утилізація мікроелементів у травному тракті від впливу багатьох сполук, значна частина яких здатна викликати інгібіцію абсорбції. Утворюючи комплексні сполуки з органічними речовинами, мікроелемент може краще засвоюватись. Так залізо, мідь та цинк здатні утворювати комплекси з амінокислотами, що підвищує їхню біодоступність. Результатами численних досліджень доведено, що в організм людини містить у собі 50 мінеральних елементів. Є фактом і те, що 26 із 50 елемент необхідні для забезпечення життєдіяльності. Елементи, концентрація яких не перевищує 0,01% у організмі людини називаються мікроелементами. До них відносяться залізо, цинк, мідь, марганець, кобальт, олово, селен, нікель, хром, молібден, йод, ванадій, фтор, кремній. Метаболізм заліза дуже тісно пов'язаний з обміном цих мікроелементів у організмі людини, і цілком очевидно, що ЗДА слід розглядати як полімікроелементоз.

Основою лікування ЗДА є використання препаратів заліза з високим ступенем його абсорбції [94-96]. Найкращою фізіологічною формою для всмоктування заліза у кишечнику є двовалентне залізо. Аскорбінова, нікотинова,

янтарна кислоти, а також мальтоза, сорбітол, фруктоза, цистеїн сприяють всмоктуванню і відновленню заліза в кишечнику. На основі цих препаратів створені препарати двовалентного заліза. Їх призначення у максимально допустимих граничних дозах (200-300 мг заліза) через 6-8 тижнів від початку лікування призводять до покращення стану хворих та часткову нормалізацію гематологічних показників, однак можуть призвести і до інтоксикації [103-109]. Більш оптимальну абсорбцію заліза та інших мікроелементів забезпечують D-, L-амінокислоти, які поєднані в хелатному комплексі з відповідним елементом. Застосування таких препаратів для лікування ЗДА забезпечують позитивні клінічні і лабораторні результати [95]. Комбінація заліза з фолієвою кислотою, вітаміном В₁₂ і аскорбіновою кислотою сприяє підвищенню його біодоступності та ефективності терапії ЗДА. При ЗДА такі препарати за короткий термін забезпечують регрес клінічних симптомів захворювання і швидкий приріст рівня гемоглобіну. Разом з тим, для феропрепаратів, основу, яких складає двовалентне залізо, характерними є низька його абсорбція, високий процент побічної дії та ускладнень, недостатня комплаєнтність. Обов'язковою умовою ефективної терапії ЗДА є довготривале призначення цих препаратів [94, 96].

Тільки після чіткої верифікації діагнозу ЗДА, з урахуванням фізіологічного стану хворого та наявних супутніх захворювань лікарем призначаються оральні іонні форми заліза. Хворим на ЗДА похилого і старечого віку слід призначати препарати, що містять залізо у формах, які забезпечують повільне його вивільнення з обережністю. У цієї категорії хворих спостерігається сповільнена перистальтика кишечника, затвердіння, порушення всмоктування. Наслідком може бути накопичення концентрації заліза у кишечнику, що є шкідливим для організму. Для хворих похилого та старечого віку доцільніше призначати полікомпонентні препарати заліза або монокомпонентні препарати заліза у поєднанні з вітамінно-мікроелементними засобами, оскільки за патофізіологічними механізмами розвитку у переважній більшості випадків ЗДА носить полідефіцитний характер. Якщо наявні хронічні запальні процеси травного тракту або виразкова хвороба доцільним буде призначення препаратів,

що містять компоненти з протекторною дією стосовно слизової оболонки кишечника [96].

Добра розчинність, високі дисоціативні властивості, пасивний механізм всмоктування обумовлюють цілий ряд побічних ефектів і небажаних властивостей. Пероральне призначення препаратів заліза може ускладнюватися такими явищами як анорексія, нудота, металевий присмак у роті, відчуття переповнення шлунку, блювання, затвердіння або діарея. Для зменшення явищ анорексії та нудоти рекомендують приймати препарати заліза під час або одразу після вживання їжі. Патогенетично діарея при призначенні препаратів заліза, як правило, обумовлена утворенням в кишечнику сірчистого заліза із сірководню, що там міститься. Сірчисте залізо стимулює скорочувальну функцію гладеньких м'язів стінки кишечника, що проявляється діареєю. Для зменшення явищ затвердіння хворим на ЗДА рекомендують вживати у їжу більше продуктів, які містять клітковину. Всі пероральні засоби заліза фарбують кал у чорний колір різної інтенсивності [94-96, 130, 131].

При призначенні препаратів заліза варто проводити моніторинг показників периферичної крові (ретикулоцити, морфологія еритроцитів, параметри трансферина, феритина), дотримуючись адекватної дози препарату на кг маси тіла пацієнта, тривалості прийому та відсутності побічних явищ.

У даному розділі монографії ми зупинилися на загальних принципах патогенезу, формуванні клінічних симптомів і синдромів при ЗДА, з акцентом на її особливості в умовах високогір'я Закарпаття. Оскільки захворювання на ЗДА спричинює зниження працездатності, є причиною виникнення патологічних симптомів і формування синдромів, а отже має соціально-економічне значення, є нагальна потреба у подальшому дослідженні і виявленні можливих відмінностей у клінічних, лабораторних проявах захворювання з метою своєчасної діагностики і лікування.

1.4 Acquired haemophilia

Набута гемофілія (НГ) - це рідкісне, але потенційно небезпечне для життя геморагічне захворювання, що виникає внаслідок продукції аутоантитіл, направлених проти плазмових факторів зсідання крові, найчастіше проти VIII фактора [132]. Блокуючі аутоантитіла можуть також виникати проти II, V, VII, IX, X, XI, XIII факторів та фактора Віллебрандта [133]. На відміну від спадкової гемофілії, НГ в рівній мірі хворіють як чоловіки, так і жінки [134, 135].

Найчастіше в клінічній практиці зустрічаються інгібітори до VIII фактора згортання крові, тому ми розглядаємо основні питання діагностики та лікування хворих з блокуючими антитілами до VIII фактора чи набутої гемофілії А.

Етіологія та патогенез. Причиною НГ є поява блокуючих антитіл до фактора VIII (фVIII) зсідання крові [134]. Поліклональні аутоантитіла частіше відносяться до класу IgG4, рідше зустрічаються моноклональні антитіла класів А і М, які, як правило, пов'язані з перебігом злоякісного захворювання крові. Антитіла, що виробляються, направлені проти епітопів, розташованих в А2, А3, рідше С2 доменах молекули фVIII [135,136]. Антитіла не фіксують комплемент, отже, не спричиняють анафілактичні реакції.

Часто НГ виникає на фоні різних інтеркурентних захворювань і станів. Найчастіше розвиток НГ пов'язують із: аутоімунними розладами (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчок, розсіяний склероз, темпоральний артеріт, синдром Шегрена, аутоімунна гемолітична анемія, синдром Гудпасчера, міастенія, хвороба Гравеса, аутоімунний гіпотеріоз); запальними процесами в кишківнику (неспецифічний виразковий коліт), хворобами шкіри (псоріаз, пемфігус), хворобами легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень); алергічними реакціями на ліки (пеніциліни, сульфаніламід, фенітоїни, хлорамфенікол, метилдопа, інтерферон-альфа, флударабін, тіоксантини, вакцина БЦЖ тощо); діабетом, гострими формами гепатитів В і С; злоякісними пухлинами (простата, легені, товстий кишківник, підшлункова залоза, шлунок, жовчні протоки, голова та шия, шийка матки, молочна залоза, меланома, нирки

тощо); гематологічними пухлинами (хронічний лімфолейкоз, не-Ходжкінські лімфоми, множинна мієлома, макроглобулінемія Вальденстрема, мієлодиспластичний синдром, мієлофіброз, еритролейкемія) [137,138].

Іноді НГ є першою ознакою онкологічного або системного захворювання, тому при діагностиці захворювання необхідно проводити ретельне обстеження пацієнтів. У 10% випадків аутоантитіла до фVIII виникають в кінці вагітності або в післяпологовому періоді. При цьому більшому ризику піддаються жінки, які завагітніли вперше. Найбільш важкими проявами НГ у цьому випадку є масивні післяпологові кровотечі, відстрочені маткові кровотечі, що виникають на 3—150 день. Але приблизно у 50% випадків не виявляється значимих супутніх захворювань. У такому разі набута гемофілія вважається ідіопатичною [135]. У табл. 1 представлена частота розвитку НГ при різних захворюваннях.

У табл. 2 представлені дані про розвиток блокуючих аутоантитіл до інших факторів згортання крові (крім VIII фактора) при наявності супутньої патології.

Епідеміологія. Захворювання зустрічається досить рідко. За даними різних досліджень, частота його розвитку у дорослих складає від 0,2 до 4 випадків на 1 млн. чоловік в рік. Захворювання більш характерне для людей середнього і похилого віку. Невеликий пік захворюваності спостерігається серед жінок у віці 20-30 років, значно більша захворюваність реєструється серед чоловіків у віці 60-80 років [134].

За даними різних авторів, частота НГ, що зустрічається у дітей, не перевищує 0,05 на 1 млн. в рік. У описаних випадках фоновими станами були ювенільний ревматоїдний артрит, наявність антинуклеарних антитіл, інфекції і антибактеріальна терапія, що проводилася, синдром Гудпасчера, патологія печінки і гастрити. Клінічні прояви даного захворювання у дітей аналогічні таким, як у дорослих [140].

Клінічна картина при НГ відрізняється від проявів, що характерні для спадкової гемофілії [132, 133, 140-144]. Типовими геморагічними проявами при спадковій гемофілії є крововиливи в суглоби. Для осіб, хворих на НГ, характерні гострі масивні крововиливи в шкіру, м'язи і м'які тканини, зачервнені гематоми,

кровотечі зі слизових оболонок: носові, маткові, шлунково-кишкові, макрогематурія. Рідше зустрічаються масивні тривалі післяпологові кровотечі, кровотечі після травм або операцій, внутрішньочерепні крововиливи. Рідкісним проявом НГ є крововиливи у суглоби. Іншими проявами набутої гемофілії можуть бути мелена, ятрогенні кровотечі, особливо після постановки внутрішньовенних катетерів.

Оцінюючи клінічну картину захворювання, необхідно пам'ятати, що НГ часто розвивається на фоні тяжких інтеркурентних захворювань. При розвитку геморагічного синдрому необхідно провести диференційну діагностику з синдромом ДВЗ, НГ, хворобою Віллебрандта, дизфібриногенемією, спадковою гемофілією, наявністю вовчакового антикоагулянту [135]. Кровотечі можуть також виникати при проведенні гепаринотерапії. Локалізацію і характер геморагічного синдрому також може обумовлювати «фоновий» стан. Кровотечі при НГ часто носять масивний, небезпечний для життя характер. У зв'язку з цим пацієнти з НГ потребують призначення адекватної гемостатичної терапії. До останнього часу смертність від кровотеч, що виникають при НГ, коливалася від 7,9 до 22% з найбільшим ризиком в перші тижні після маніфестації. У 25% хворих на НГ геморагічні прояви носять помірний характер, тому вони, як правило, не потребують гемостатичної терапії.

Діагностика. Пацієнти з аутоантитілами до факторів згортання крові (в основному до VIII фактора) можуть зустрічатися в клінічній практиці лікарів різних спеціальностей, які не мають досвіду в діагностиці та лікуванні цього рідкісного захворювання. Тому виникнення гострої кровотечі чи інших проявів геморагічного синдрому у пацієнта з відсутністю геморагій в анамнезі, особливо в похилому віці чи в післяпологовому періоді, та ізольованим подовженням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) повинно наводити на думку про можливий діагноз набутої гемофілії [136]. При діагностиці та визначенні правильної тактики лікування НГ надзвичайно важливою є тісна співпраця клініцистів, лабораторної служби та спеціалістів центрів гемостазу (гемофілії) – див. рис.1. Для встановлення діагнозу НГ потрібне лабораторне

підтвердження. Необхідно виявити циркуляцію в крові специфічного інгібітору фVIII. На першому етапі дослідження показано проведення гемостазіологічного скринінгу: підрахунку кількості тромбоцитів, визначення часу кровотечі (ЧК), активованого часткового (парціального) тромбoplastинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ) і фібриногену та тестів змішування плазми [137]. У пацієнтів, хворих на НГ, спостерігається ізольоване подовження АЧТЧ при нормальних показниках ПЧ, ТЧ, ЧК, фібриногену. Якщо у пацієнта є фонові захворювання, які можуть змінювати коагулологічні тести або вимагають лікування антикоагулянтами, дане правило може порушуватися. У цій ситуації можливе подовження не тільки АЧТЧ, але і ПЧ, ТЧ, ЧК.

В тесті змішування плазма пацієнта і нормальна плазма змішуються у співвідношенні 1:1 та визначається АЧТЧ після змішування та інкубації при t 37°C протягом 1-2 год. Якщо зниження активності VIII фактору пов'язане з циркуляцією інгібітора VIII фактору, корекція АЧТЧ не настає, на відміну від зниження активності фVIII, не пов'язаного з циркуляцією інгібітору.

Також необхідно провести диференціацію специфічного інгібітору з неспецифічним — вовчаковим антикоагулянтом (ВА). Для циркуляції ВА характерна відсутність корекції не тільки після інкубації, але і при проведенні аналізу відразу після змішування з реактивами, чутливими до ВА. При НГ аналіз АЧТЧ і активності фVIII, проведений відразу після змішування, показує часткову корекцію.

На другому етапі діагностичних досліджень необхідно провести аналіз активності факторів згортання крові, зокрема фVIII. Зниження активності фVIII у пацієнта, що не мав до того геморагічних проявів, є непрямомою ознакою НГ і вимагає дослідження наявності специфічного інгібітору. Аналіз активності інгібітору по методу Бетезда виявляє нелінійну залежність. Навіть інкубація з великою концентрацією антитіл не приводить до повної інактивації фVIII. Це свідчить про те, що при НГ фVIII, утворюючи комплекс із специфічними антитілами, зберігає залишкову активність. Така реакція аналогічна II кінетичному типу інгібітору при спадковій гемофілії А. Таким чином, за

наявності вираженого геморагічного синдрому в крові пацієнта виявляється залишкова активність фVIII.

Важливими та необхідними лабораторними показниками для постановки діагнозу набутої гемофілії є визначення інгібітору фактора VIII [138,140]. Але необхідно враховувати при встановленні діагнозу, що низькі рівні інгібітору можуть виявлятися у практично здорових людей з нормальним рівнем VIII фактору та з відсутністю кровотеч в анамнезі. В одному дослідженні було показано, що нейтралізуючі антитіла виявлялися в 17% здорових донорів, особливо у жінок, які багато народжували дітей.

Для кількісного дослідження інгібітора застосовується метод Бетезда в модифікації Німегена. Одна одиниця Бетезда (БО) – це кількість інгібітора, яка інактивує 50% фактора VIII в нормальній плазмі після інкубації протягом 2 годин при температурі 37°C.

Для визначення локалізації, величини кровотеч, моніторингу терапії показано застосування у таких пацієнтів інструментальних методів дослідження (МРТ, КТ, УЗД).

Диференційна діагностика. НГ необхідно диференціювати з ДВЗ-синдромом, оскільки при ДВЗ-синдромі також може бути подовжений АЧТЧ [138,139]. Але, крім, подовженого АЧТЧ для ДВЗ-синдрому характерно подовження ПЧ, зниження рівня фібриногену, збільшення продуктів деградації фібрину та Д-димерів, тромбоцитопенія. Тому, присутність ізольованого подовження АЧТЧ – особливо важлива ознака набутої гемофілії [140, 142, 145, 146].

Ізольоване подовження АЧТЧ спостерігається також при зниженні рівнів факторів VIII, IX, XI, XII, високомолекулярного кініногену чи прекалікреїну, а також при наявності антикоагулянтів, таких як вовчаковий антикоагулянт, чи інгібіторів факторів згортання крові. Однією з причин артеріальних та венозних тромбозів, особливо у людей молодого та середнього віку, є продукція антитіл, дія яких направлена на комплекс, що утворюється фосфоліпідами та кофакторним білком (частіше це бета-2-глікопротеїн I чи протромбін). Під

терміном «вовчаковий антикоагулянт» об'єднана група імуноглобулінів класу Ig G та IgM, які *in vitro* інгібують фосфоліпід-залежні коагуляційні тести, що проявляється подовженням часу згортання крові. Не зважаючи на те, що *in vitro* вовчаковий антикоагулянт приводить до подовження часу згортання, *in vivo* його присутність асоціюється з розвитком тромбозів. Це обумовлено тим, що вовчаковий антикоагулянт викликає зміни в протизгортуючих системах протеїну C, бета-2-глікопротеїну I, анексину V та простацикліну, які підвищують згортуючу активність крові та призводять до розвитку артеріальних та венозних тромбозів різної локалізації, підвищують ризик тромбемболії, можуть бути причиною тромбозу плацентарних судин, несприятливо впливають на процес імплантації зародка, перебіг вагітності, розвиток плоду, можуть бути причиною повторних мимовільних абортів в другому триместрі вагітності.

Лікар-клініцист повинен визначити, чи є подовження АЧТЧ результатом дії вовчакового антикоагулянту, циркулюючих нейтралізуючих антитіл чи істинним кількісним дефіцитом факторів згортання крові. При ізольованому подовженні АЧТЧ проведення досліджень вовчакового антикоагулянту є обов'язковим. При наявності вовчакового антикоагулянту не відбувається корекції АЧТЧ зразу після змішування плазми та після інкубації при $t = 37^{\circ}\text{C}$ протягом 1-2 годин. Вовчаковий антикоагулянт може виявлятися і у хворих на набуту гемофілію, проте, це не є характерним.

Підкомітет по вовчаковому антикоагулянту Комітету з науки та стандартизації Міжнародної Спільки по тромбозам та гемостазу запропонував наступні критерії для діагностики вовчакового антикоагулянту. Вони включають: подовження одного чи більше фосфоліпід-залежних скринінгових коагуляційних тестів (АЧТЧ, ПЧ, час активованого фактору X); відсутність корекції подовження тесту при змішуванні досліджуємого зразка з нормальною плазмою; корекція подовження тесту при надлишку фосфоліпідів; відсутність специфічних інгібіторів любых факторів системи згортання крові. Суворе дотримання означених критеріїв забезпечує надійну лабораторну діагностику вовчакового антикоагулянту.

При проведенні диференційної діагностики набутої гемофілії необхідно вивчити можливість застосування гепарину при лікуванні хворого (детальне вивчення історії хвороби та листів призначення ліків). При наявності гепарину в плазмі поряд з подовженим АЧТЧ спостерігається подовжений тромбіновий час в комбінації з нормальним рептилазним часом. Існують лабораторні методики видалення гепарину із зразка плазми шляхом застосування гепарин-абсорбуючих смол чи ензимів до проведення тесту змішування.

При НГ, яка виникла на фоні вагітності показано тестування хворих на наявність аутоімунних порушень, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, які потребують певних змін в терапевтичній тактиці.

Лікування. Стратегія лікування НГ заснована на виконанні двох головних завдань: зупинити кровотечу та видалити інгібітор [147-149]. Головна мета – зупинити кровотечу та забезпечити ефективний контроль маніфестації різних типів кровотеч. Кінцева терапевтична мета – видалити інгібітор та вилікувати хворобу.

Терапевтична тактика залежить від етіології та патогенезу захворювання, клінічної презентації набутої коагулопатії та титру антитіл (інгібітора). Більшість хворих на набуту гемофілію – це люди старшого віку з багатьма супутніми захворюваннями і потребують індивідулізованого терапевтичного підходу. Досить часто лікування основного захворювання чи відміна певних медикаментів приводить до ерадикації інгібітора. Необхідно пам'ятати, що при виборі лікування у кожному конкретному випадку необхідно враховувати вік пацієнта і наявність у нього супутніх захворювань. Так, застосування стероїдів у осіб літнього віку може бути обмежено у зв'язку з цукровим діабетом, ризиком розвитку катаракти, психозу, остеопорозу, а використання таких активних прокоагулянтів, як активований фактор VII та активований концентрат протромбінового комплексу, в окремих випадках призводить до розвитку тромбозів, особливо за наявності атеросклерозу і системних захворювань сполучної тканини. При вирішенні питання про проведення гемостатичної терапії необхідно враховувати співвідношення наслідків виникнення того або

іншого геморагічного прояву і ризику від застосування гемостатичних препаратів. Так, ізольовані шкірні геморагічні прояви, як правило, не вимагають активної гемостатичної терапії.

З терапії пацієнтів з НГ необхідно виключити препарати, що входять в список можливих провокаторів. До таких препаратів відносяться антибактеріальні препарати (пеніцилін, сульфаніламід, ципрофлоксацин); імуномодулятори (інтерферон, флударабин); психотропні препарати (фенітоїн, флупентиксол, зуклопентиксол; клопидогель). До розвитку набутого інгібітора до фVIII, окрім перерахованих, ймовірно, можуть приводити ще деякі препарати. Окрім препаратів, що провокують розвиток інгібітору, пацієнти з НГ можуть застосовувати антикоагулянти і дезагреганти у зв'язку з наявністю фонових захворювань. У пацієнтів з НГ застосування таких медикаментів, швидше за все, призведе до важких, навіть фатальних кровотеч і крововиливів, тому, відразу після виявлення перших геморагічних симптомів, необхідна відміна (або корекція дози) антикоагулянтів і дезагрегантів.

У пацієнтів з незначними кровотечами гемостатична терапія може не проводитися, але для них показано проведення імуносупресивної терапії при встановленні діагнозу набутої гемофілії. Але необхідно пам'ятати, що важкість кровотечі при набутій гемофілії може не залежати від рівня фVIII чи титру інгібітора. Тому рішення про проведення гемостатичної терапії в основному повинно прийматися на основі вираженості клінічної симптоматики. Але дослідження титрів інгібітору є обов'язковим для визначення правильної тактики гемостатичної терапії! В табл. 3 представлені міжнародні рекомендації по лікуванню хворих на набуту гемофілію. В табл. 4 представлені міжнародні рекомендації визначення терапевтичної стратегії лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії.

Рішення про альтернативні терапевтичні стратегії приймаються після аналізу результатів лікування препаратами першої лінії. В табл. 5 представлені міжнародні критерії відсутності терапевтичного ефекту при проведенні лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії.

Тактика терапії при кровотечах середнього та важкого ступеня з титром інгібітора FVIII менше 5 БО. Суперечливими є дані про ефективність застосування при НГ концентрату фактора VIII. Одні автори вважають, що застосування високих доз фактора VIII при низькому титрі — менше 5 одиниць Бетезда (БЕ) дозволяє досягти гемостатичного рівня. Інші автори вважають, що застосування фактора VIII ефективно тільки у поєднанні з методами, що знижують титр інгібітору, — екстракорпоральною иммуноабсорбцією, інтенсивною імуносупресією і рекомендують ці методи лише при небезпечних, неконтрольованих кровотечах. За даними інших авторів, введений фVIII швидко зв'язується з антитілами в крові пацієнтів, тому застосування фактора VIII у пацієнтів з НГ не має практичного значення.

У зв'язку з різною кінетикою набутих антитіл, необхідну дозу концентрату фактора згортання не можна визначити точно. Деякі клініцисти призначають подвійну чи потрійну дозу концентрата для досягнення терапевтичного ефекту. Рекомендується доза фVIII 200 МО/кг внутрішньовенно кожні 8-12 годин.

У пацієнтів з дуже низьким титром інгібітора (<3БО) та залишковою активністю фактора згортання крові може застосовуватися десмопресин. У здорових людей застосування десмопресину в дозі 0,3 мкг/кг приводить до тимчасового збільшення ф VIII та фактора Віллебрандта в 2-3 рази. Але у більшості пацієнтів з НГ лікування десмопресином не забезпечує гемостаз.

Тактика терапії кровотеч середнього та важкого ступеня з титром інгібітора FVIII більше 5 БО. При важких кровотечах та титрі інгібітора ≥ 5 БО показано застосування активованого фактора VII, чи комбінація rFVIIa з активованим концентратом протромбінового комплексу. Клініцист повинен визначити адекватну терапію для конкретного пацієнта в залежності від локалізації кровотечі, важкості кровотечі, супутніх захворювань, доступності медикаментів, вартості лікування. Моніторинг ефективності терапії з використанням стандартних тестів таких як ПЧ та аАЧТЧ не є корисним. Високоєфективним методом зупинки кровотеч при НГ визнано застосування рекомбінантного активованого фактора VII — Новосевен (rVIIa) [150-153].

Рекомбінантний VIIa фактор зсідання крові, який був розроблений для лікування інгібіторної форми вродженої гемофілії, успішно використовується для лікування набутої форми гемофілії. Це пов'язано з тим, що рекомбінантний VIIa фактор безпосередньо активує FX та перетворює його в FXa на поверхні тромбоцитів в обхід недостатньої кількості FVIII та FIX. Для лікування рекомендуються дози рекомбінантного VIIa фактора згортання крові (НовоСевен) – 90-120 мг/кг внутрішньовенного кожні 2-3 години до повної зупинки кровотечі. При відсутності ефекту після 2-х доз дозу препарату можна збільшити до 120-270 мг/кг кожні 2,5-3 години. При незначних кровотечах зазвичай необхідно застосування 2-3-х доз препарату, але при великих кровотечах лікування може проводитися протягом декількох днів. Якщо кровотеча не зупиняється протягом 24 годин, подальше застосування препарату недоцільне.

Проведені дослідження ефективності лікування епізодів кровотеч при набутій гемофілії рекомбінантним VIIa фактором згортання крові (НовоСевеном) як препаратом 2-ї лінії терапії показали, що повна відповідь спостерігалася в 75% випадків кровотеч. Більш пізнішими дослідженнями з італійського реєстру набутої гемофілії встановлено позитивний результат застосування препарату НовоСевен в 90% випадків епізодів кровотеч (19 випадків як терапія 1-ї лінії, 1 випадок як сальвадж-терапія). В середньому, на лікування витрачалось 28 доз rVIIa (від 1 до 541), а курс лікування в середньому складав 3,9 днів (від 0 до 43).

rFVIIa (НовоСевен) добре переноситься пацієнтами та має незначну кількість побічних ефектів. Переваги при застосуванні препарату НовоСевен: відсутній потенціальний ризик переносу людських патогенів; відсутній анамнестичний ризик розвитку інгібіторів при застосуванні препарату; аналіз безпеки застосування препарату показав, що його застосування в рекомендованих режимах рідко приводить до розвитку тромбозів, насамперед артеріальних.

Проте перевищення рекомендованих доз збільшує ризик розвитку тромбозу. Повідомлення про розвиток артеріального та венозного тромбозу описані в літературі. Найчастіше тромбоемболічні ускладнення виникали при лікуванні кровотеч при інших захворюваннях, а не при виникненні інгібіторів у пацієнтів, хворих на гемофілії. Результати досліджень 35 рандомізованих клінічних досліджень rFVIIa показали, що більш високий ризик розвитку артеріальних тромбозів (але не венозних) спостерігався у пацієнтів похилого віку, які лікувалися високими дозами rFVIIa.

Відмічається висока ефективність активованого концентрату факторів протромбінового комплексу (АКФПК) — Фейба у пацієнтів з НГ. Режим дозування - 75 МО/КГ кожні 8—12 годин, але не більше 200 МО/КГ/добу. При важких кровотечах в середньому ефект досягається за 48 годин в 76% випадків, для зупинки кровотечі в середньому потрібно 10 доз, а при кровотечах середньої тяжкості кровотечі можуть бути зупинені середньому за 36 годин у 100% пацієнтів, для цього потрібно в середньому 6 доз препарату.

Імуноадсорбція/плазмаферез. При відсутності відповіді при застосуванні rFVIIa чи АКФПК у пацієнтів з високими титрами інгібітора та важкими кровотечами рекомендується проведення імуноадсорбції/плазмаферезу з метою тимчасового зменшення рівня аутоантитіл. Після проведення імуноадсорбції/плазмаферезу показана замісна терапія FVIII для досягнення повного гемостазу.

Елімінація інгібітору. При встановленні діагнозу набутої гемофілії рекомендується застосування методів елімінації інгібітору з метою відновлення нормального гемостазу та зведення до мінімуму ризику розвитку кровотеч у пацієнта. У пацієнтів з незначним геморагічним синдромом та низькими рівнями інгібіторів імуносупресивна терапія може не проводитися. Спонтанна ремісія без імуносупресивного лікування спостерігається в 25% пацієнтів. У більшості (можливо у всіх) пацієнтів з НГ відбувається спонтанне одужання унаслідок вагітності або застосування лікарських препаратів протягом декількох місяців після пологів або припинення прийому ліків, які призвели до розвитку НГ.

Спонтанна елімінація інгібітору можлива і в решті груп пацієнтів з НГ, особливо після лікування захворювання, що викликало синтез антитіл, блокуючих фVIII. Але спонтанна ремісія проблематична при наявності у пацієнта аутоімунних захворювань. Не дивлячись на це, більшість сучасних авторів після виявлення інгібітору рекомендують негайно почати імуносупресивну терапію. Основна причина полягає у високому ризику виникнення фатальної кровотечі, навіть в тому випадку, якщо захворювання маніфестувало помірним геморагічним синдромом.

В табл. 6 представлені препарати, які застосовуються для елімінації аутоантитіл до VIII фактора зсідання крові.

Стероїдна/цитотоксична терапія. При ерадикації інгібіторів перша лінія терапія включає застосування преднізолону (терапевтична ефективність приблизно 60-70%). Комбінація преднізолону з циклофосфамідом в дозі 50-150 мг/добу може збільшити терапевтичну ефективність до 70-80%. Для елімінації інгібітору розглядаються наступні опції: застосування кортикостероїдів, цитотоксичних препаратів- циклофосфаміду, азатиоприну, 6-меркаптопурину, вінкристину або комбінованій терапії, циклоспорину А, внутрішньовенного введення імуноглобуліну, ритуксимабу, застосування плазмаферезу, імуносорбції і, нарешті, проведення курсу індукції імунної толерантності препаратами фVIII. Ці препарати можна застосовувати окремо або комбінувати між собою.

Застосування преднізолону в дозі 1—2 мг/кг в день протягом 3 тижнів ізольовано або у поєднанні з оральним прийомом циклофосфаміду в дозі 1—2 мг/кг в день є найбільш ефективними методами елімінації інгібітору.

Оскільки алкіруючі препарати можуть бути причиною порушення фертильності, приводити до алопеції, мієлосупресії та інших побічних ефектів пацієнтам, хворих на набуту гемофілію, пов'язану з вагітністю, необхідно призначати терапію преднізолоном чи комбінацію преднізолону з азатиоприном. Зазвичай позитивна відповідь спостерігається через 3-6 місяців терапії, хоча позитивний ефект іноді може реєструватися через декілька місяців лікування.

Оскільки рецидив захворювання виникає при відміні препарату чи зменшенні дози необхідно уникати передчасної відміни препаратів.

Ритуксимаб (анти-CD-20 моноклональні антитіла) можна рекомендувати пацієнтам з початковим високим титром інгібітору [138]. Згідно Міжнародних рекомендацій ритуксимаб є препаратом другої лінії терапії. Стандартна доза препарату складає 375 мг/м^2 - 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів. Найчастіше позитивний ефект спостерігається через 2 тижні лікування. Багато дослідників рекомендують застосовувати ритуксимаб як препарат першої лінії терапії в комбінації з преднізолоном для пацієнтів з титром інгібітора більше 5БО, але менше 30 БО, або в комбінації з преднізолоном і циклофосфамідом для пацієнтів з титрами інгібітора більше 30МО.

До препаратів другого ряду відноситься також циклоспорин в дозі 200—300 мг/сут самостійно або у поєднанні з преднізолоном і альфа-інтерфероном. Циклоспорин може застосовуватися також для проведення сальвадж-лікування як при монотерапії, так і в комбінації з преднізолоном. Особливо таке лікування є ефективним у пацієнтів з набутою гемофілією, що виникла на фоні системного червоного вовчака. Для запобігання токсичних ефектів препарату необхідно проводити моніторинг рівня циклоспорину в сироватці крові. При успішному лікуванні відміна препарату рекомендується через 1 рік.

Великі ретроспективні дослідження ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів показали, що частота досягнення повних ремісій та виживаність пацієнтів, у яких в комплексній терапії застосовувалися внутрішньовенні імуноглобуліни, не відрізняється від програм терапії з преднізолоном та цитостатичними препаратами. Згідно Міжнародним рекомендаціям внутрішньовенні імуноглобуліни не показані при виконанні терапевтичних програм елімінації інгібітора при НГ.

Для елімінації інгібітору також показані курси індукції імунної толерантності (ІТ). У всіх випадках застосовувалися комплексні протоколи, що включають введення фVIII у поєднанні з цитостатиками і преднізолоном. Щоденне введення фVIII по схемі 30 МО/КГ в день 1 тиждень, 20 МО/КГ день 2

тиждень і 15 МО/КГ день 3 тиждень у поєднанні з внутрішньовенним введенням циклофосфаміду і метилпреднізолону дозволило добитися ремісії у 93% пацієнтів. Для зниження титру інгібітору як при важких кровотечах, так і в протоколах ПТ застосовуються екстракорпоральні методи — плазмаферез, імуноабсорбція на стафілококовому протеїні А або поліклональних овечих антитілах до людського імуноглобуліну.

Пацієнтам з важкими кровотечами може бути призначена комбінована терапія: циклофосфамід оральний в дозі 1—2 міліграми/кг в день, преднізолон 1 міліграма/кг в день, курси імуноабсорбції 1—5 днів на тиждень, імуноглобулін внутрішньовенно 30 міліграм/кг в день 5—7 днів на тиждень, фактор VIII 100 МО/КГ в день. У всіх пацієнтів в середньому за 3 дні була досягнута зупинка кровотечі, значно понижений титр інгібітору. В табл. 7 представлений терапевтичний алгоритм ерадикації інгібіторів при НГ.

Диспансеризація. При виникненні внутрішніх чи неконтрольованих кровотеч показана обов'язкова госпіталізація хворих на НГ. Оскільки після закінчення імуносупресивної терапії рецидив захворювання спостерігається приблизно у 1 з 5 пацієнтів, рекомендується тривале спостереження за пацієнтами. В табл. 8 представлена схема диспансерного спостереження хворих на НГ після проведення імуносупресивної терапії з метою ірадикації аутоантитіл.

Пацієнтам, у яких зберігається інгібітор, не рекомендується призначати медикаменти, які можуть призвести до виникнення кровотечі (аспірин, нестероїдні протизапальні препарати та інш.). При наявності інгібітора пацієнтам рекомендується уникати ситуацій, при яких існує високий ризик розвитку важких кровотеч (травми, внутрішньом'язові ін'єкції, інвазивні процедури).

Прогноз при НГ залежить від відповіді на проведення імуносупресивної терапії. Встановлено три незалежних фактори, які впливають на загальну виживаність та безпідйну виживаність - супутні захворювання – пухлини/стан після пологів; наявність повної ремісії; вік пацієнта на момент діагнозу - (<65 років, ≥65 років). Найбільша виживаність спостерігалася серед пацієнтів з

наявністю інгібіторів після пологів, при отриманні повної ремісії після проведення імуносупресивної терапії та у пацієнтів, молодших 65 років. Інгібітори можуть зникати спонтанно протягом декількох місяців у пацієнтів після пологів та при відміні медикаментів, які призвели до розвитку НГ. Навпаки, у пацієнтів, в яких набута гемофілія виникла на фоні аутоімунних захворювань, спостерігаються високі титри інгібіторів, які надзвичайно рідко можуть зникати спонтанно чи тільки при монотерапії преднізолоном.

У пацієнтів зі злоякісними пухлинами прогноз значно гірший. При вирішенні питання про проведення імуносупресивної терапії у пацієнтів зі злоякісними пухлинами необхідно враховувати вік пацієнта, тип пухлини, важкість кровотечі.

Приблизно у 20% пацієнтів виникає рецидив захворювання. Зазвичай рецидив виникає в інтервалі від 1 тижня до 14 місяців після закінчення імуносупресивної терапії. Тому такі пацієнти потребують тривалого спостереження. При рецидиві НГ у 50-70% пацієнтів при проведенні імуносупресивної терапії спостерігається друга повна ремісія, але деякі пацієнти потребують проведення більш тривалої імуносупресії.

У зв'язку з ризиком розвитку рецидиву захворювання, виникнення важких кровотеч клініцисти повинні детально обговорювати з пацієнтами та членами їх сімей питання клінічної симптоматики захворювання та його лікування. Діагностика рецидиву на ранніх етапах зменшує ризик розвитку важких кровотеч.

Хоча ризик розвитку рецидиву НГ, пов'язаної з пологами, при умові повної елімінації антитіл, мінімальний при повторних вагітностях, пацієнти повинні бути попереджені про можливість розвитку захворювання при майбутніх вагітностях.

При лікуванні НГ необхідно враховувати, що наявність супутньої патології, похилий вік пацієнта часто потребує проведення менш агресивної терапії та зниження дози імуносупресантів (наприклад, стероїдів при діабеті), що приводить до зниження результатів лікування. Застосування імуносупресивних

препаратів пов'язано з виникненням побічних реакцій, особливо у пацієнтів похилого віку. Надзвичайно важливим є правильне визначення терапевтичної тактики та ретельний моніторинг при проведенні лікування.

Ситуація в Україні щодо поширеності і надання допомоги пацієнтам із гемофілією відображена в оглядах [154-155], Міжнародних рекомендаціях та Наказах МОЗ України [156-158].

Таблиця 1

Частота розвитку набутої гемофілії при різних захворюваннях (за даними клінічних досліджень)

| Супутні захворювання | Green, 1981 (N= 215), % | Morrison, 1993 (N=65), % | Collins, 2007 (N=172), % |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Ідіопатична | 46,1 | 55,0* | 63,3 |
| Аутоімунні розлади | 18,0 | 17,0 | 16,7 |
| Злоякісні пухлини | 6,7 | 12,0 | 14,7 |
| Захворювання шкіри | 4,5 | 2,0 | 3,3 |
| Реакції на препарати | 5,6 | 3,0 | ВД |
| Вагітність | 7,3 | 11,0 | 2,0 |
| Інші | 11,8 | ВД | ВД |

*- В цьому дослідженні ідіопатичні випадки та інші подані разом,
ВД – відсутні дані.

Таблиця 2

Розвиток блокуючих аутоантитіл до інших факторів згортання крові (крім VIII фактора) при наявності супутньої патології

| Фактор згортання крові | Супутня патологія | Лікування |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V | Лімфопроліферативні розлади, аденокарцинома, туберкульоз, застосування аміноглікозидів | СЗП*, г FVIIa** |
| IX | Системний червоний вовчок, гостра ревматична лихоманка, дифузні захворювання сполучної тканини (васкуліти), розсіяний склероз, стан після простатектомії, післяпологовий період | Концентрат IX фактору, концентрат активованого протромбінового комплексу, г FVIIa, кортикостероїди. |

| | | |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| XI | Аутоімунні захворювання, карцинома простати, хронічний лімфолейкоз, хлорпромазін | СЗП, концентрат XI фактора, концентрат активованого протромбінового комплексу, r FVIIa, транексамова кислота, фібринний клей. |
| XIII | Ідіопатичний, застосування ізоніазиду, пеніциліну | Концентрат XIII фактора, СЗП, кріопреципітат |
| Фактор Віллебрандта | Аутоімунні розлади, моноклональні гамапатії, лімфопроліферативні розлади, епідермальні пухлини, гіпотиреодизм, мієлопроліферативні розлади, застосування різних ліків | Десмопресін, інфузія концентрату VIII, що містить фактор Віллебрандта, внутрішновенні імуноглобуліни, плазмаферез |
| II | Ідіопатичний, тромбін для місцевого застосування, аутоімунні захворювання, прокаїнамід | СЗП, концентрат активованого протромбінового комплексу |
| VII | Ідіопатичний, карцинома | Концентрат IX фактору, концентрат активованого протромбінового комплексу, концентрат VIII фактору, r FVIIa, транексамова кислота, фібринний клей. |
| X | Амілоїдоз, карцинома, гостра нелімфобласна лейкемія, гострі респіраторні інфекції, дія фунгіцидів, ідіопатичний | СЗП, концентрат активованого протромбінового комплексу, транексамова кислота, фібринний клей |

*- свіжозаморожена плазма,

** - активований рекомбінантний фактор VII (НовоСевен)

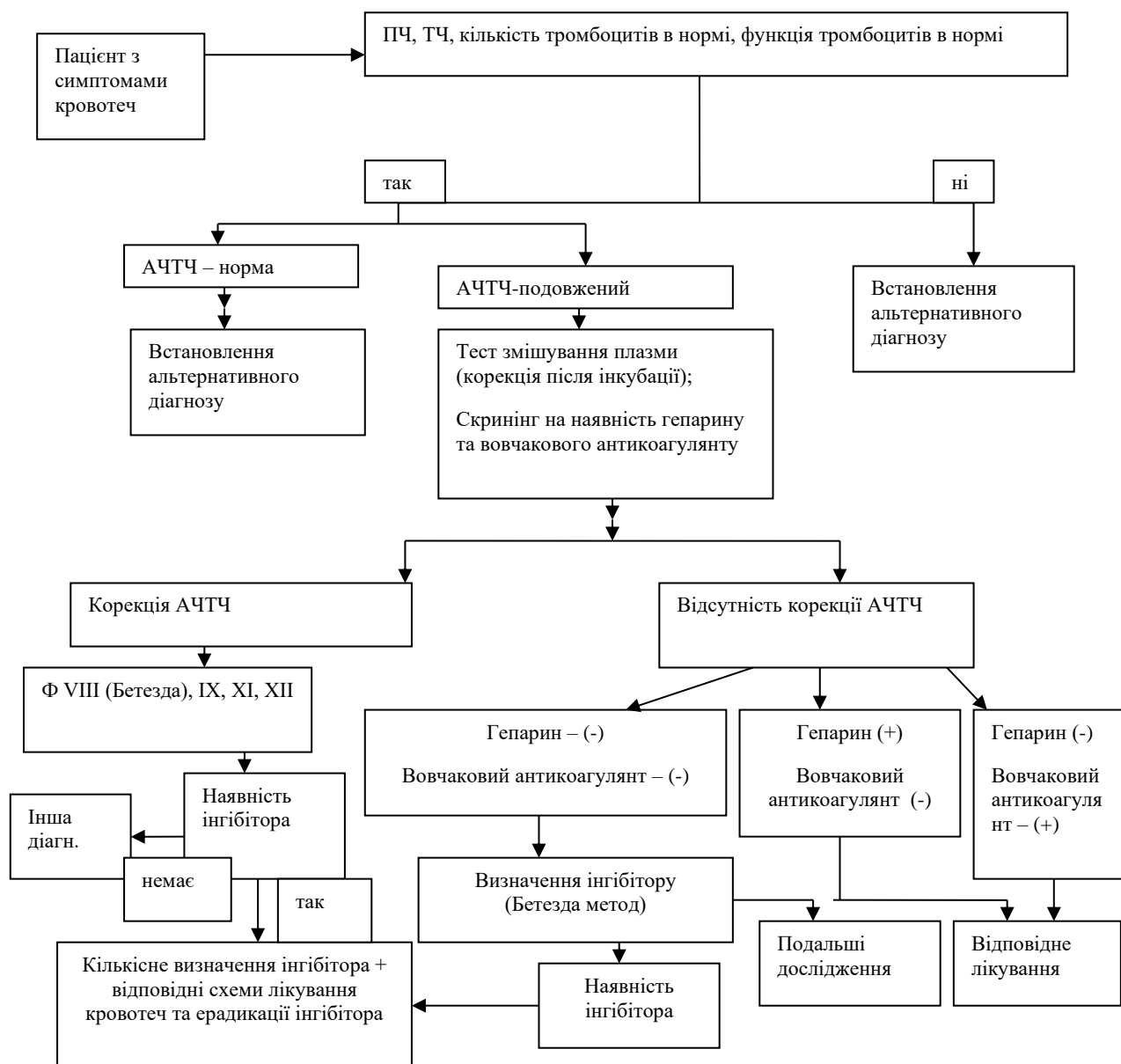


Рис. 1. Діагностичний алгоритм при набутій гемофілії.

Таблиця 3.

**Міжнародні рекомендації по лікуванню пацієнтів, хворих на набуту гемофілію
(International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)**

| Лікування кровотеч |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лікування кровотеч необхідно проводити в залежності від титру інгібітора та залишкової активності VIII фактора |
| Для лікування важких кровотеч рекомендується застосування rVIIa чи АКФПК |
| rVIIa в дозі 90 мкг/кг кожні 2-3 години до досягнення гемостазу |
| АКФПК – 50-100 МО/кг кожні 8-12 год. (макс. доза 200 МО/кг/добу) |

Продовження табл. 3

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| При відсутності можливості застосування rVIIa чи АКФПК рекомендується застосування рекомбінантних чи плазмових концентратів факторів згортання чи тільки десмопресину |
| Рішення про альтернативні терапевтичні стратегії приймаються тільки після оцінки результатів лікування препаратами першої лінії терапії (rVIIa чи АКФПК) |
| Перед проведенням малих чи великих процедур рекомендується профілактичне лікування rVIIa чи АКФПК |

Таблиця 4.

**Терапевтична стратегія лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії
(International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)**

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Перша лінія терапії - rVIIa чи АКФПК |
| Альтернативне лікування – якщо відсутня можливість лікування rVIIa чи АКФПК – рекомбінантні чи плазмові концентрати факторів згортання, десмопресин |
| Альтернативне лікування – при відсутності терапевтичного ефекту при лікуванні препаратами першої лінії – імуноадсорбція та/чи плазмаферез |

Таблиця 5.

Критерії відсутності терапевтичного ефекту при проведенні лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії (International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Явні клінічні ознаки кровотечі, відсутність змін при оцінці величини кровотечі за певний проміжок часу |
| Кількість гемоглобіну не збільшується чи зменшується, не зважаючи на замісну трансфузійну терапію |
| Збільшення розміру крововиливів при апаратних дослідженнях (КТ, МРТ, УЗД) |
| Кровотеча продовжується після 48 годин адекватного лікування (24 годин для кровотеч в життєвонебезпечних областях) |
| Виникнення кровотеч в інших місцях, не зважаючи на проведення адекватної антигеморагічної терапії |
| Збільшення больового синдрому в області локалізації крововиливу, незважаючи на проведення адекватної антигеморагічної терапії |

Таблиця 6.

Препарати, які застосовуються для елімінації аутоантитіл до VIII фактора згортання

| Препарат | Доза |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------|
| Преднізолон* | 1 мг/кг маси тіла, per os, макс. тривалість терапії 6-8 тижнів |
| Циклофосфамід** | 100-150 мг/на добу, per os, макс. тривалість терапії 6-8 тижнів |
| Азатиопрін | 2 мг/кг/на добу, per os, макс. тривалість терапії 6-8 тижнів |

Продовження табл. 6

| | |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Циклоспорін А | 10-15 мг/кг/на добу при контролі рівня циклоспоріну в сироватці (150-350нг/мл) |
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² 1 раз на тиждень (протягом ≥4 наступних тижнів) |
| Вінкрістин | 1 мг/ м ² в/в (макс.разова доза 2 мг) |

*- зазвичай в комбінації з 2 чи більше препаратами;

** - рекомендується комбінація преднізолону з циклофосфамідом в дозах, представлених в табл.6.

Таблиця 7.

Терапевтичний алгоритм ерадикації інгібіторів при набутій гемофілії (International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)

| |
|------------------------------------------------|
| ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ |
| Кортикостероїди, кортикостероїди+циклофосфамід |
| ДРУГА ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ |
| Ритуксимаб |
| АЛЬТЕРНАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ |
| Азатиопрін, вінкрістин, циклоспорин |
| НЕ РЕКОМЕНДУЄТЬСЯ |
| Внутрішньовенні імуноглобуліни |

Таблиця 8.

Моніторинг пацієнтів, хворих на набуту гемофілію після проведення імуносупресивної терапії з метою ірадикації аутоантитіл (International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)

| Час після отримання ремісії | АЧТЧ | FVIII:C |
|-----------------------------|----------------|----------------|
| < 6 міс. | Щомісячно | Щомісячно |
| 6-12 міс. | Кожні 2-3 міс. | Кожні 2-3 міс. |
| > 12 міс. | Кожні 6 міс. | Кожні 6 міс. |

1.5 Діагностика та контроль розповсюдження та лікування мікоплазмової інфекції

Метою нашого дослідження є вивчити особливості діагностики за розповсюдженням та клінічним перебігом респіраторного мікоплазмозу.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в світі щороку реєструється близько 10 млрд випадків гострих респіраторних інфекцій. В структурі загальної захворюваності дітей у віці від 0 до 17 років в Україні левову частку займають захворювання органів дихання – 58%, а в структурі первинної захворюваності дитячого населення їх відсоток сягає до 63,8%. Частота помилок при діагностиці ГРЗ складає 50%. Разом з тим, діагноз ГРЗ може мати місце лише в тому випадку, якщо при обстеженні хворого лікар визначає ознаки ураження дихальних шляхів, проте необхідно пам'ятати, що респіраторний синдром може бути зумовлений не лише вірусами, а й мікоплазмами. (Сторожаков Г. И., 2005)

Сьогодні серед причин респіраторних захворювань називають *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, що виявляються близько у 20–25 % випадків. (Онофрійчук, О. С., 2018)

Mycoplasma pneumoniae вперше була виділена М. Eaton в 1944 році із мокротиння хворих на пневмонію, яка мала легкий перебіг порівняно з пневмококовою, неінформативною аускультативною та рентгенологічною картиною. Це і дозволило назвати таку пневмонію «атиповою». Біля 20 років мікроорганізм (віднесений тоді ще до вірусів) носив назву «агента Ітона» до тих пір, поки L. Hayflick культивував в лабораторії та ідентифікував даного збудника як мікоплазму, назвавши її *Mycoplasma pneumoniae*. (Denny, F. W., 1971)

Мікоплазми — це унікальна група мікроорганізмів (виділена в окремий клас Mollicutes), найменших за розмірами серед вільно існуючих прокаріотів. Вони мають багато спільного з бактеріями, проте відрізняються від них відсутністю клітинної стінки, що зумовлює їхні особливості: виразний плейоморфізм, резистентність до β -лактамних антибіотиків, що пригнічують синтез

бактеріальної стінки, повільний ріст на бактеріальних середовищах.(Раковская И. В.)

Головним фактором, що впливає на поширення і циркуляцію збудника є скупчення людей в одному товаристві, незадовільна циркуляція повітря в непровітрюваних приміщеннях, що частіше спостерігається в осінньо-зимовий період. Людина є джерелом і резервуаром мікоплазмової респіраторної інфекції. Хворі виділяють збудника приблизно через 7-10 днів після початку захворювання, у деяких випадках цей період подовжується. Носійство без клінічних проявів поза епідемічним вогнищем практично не зустрічається, але транзиторно може відзначатися в осіб, які тривало і тісно спілкуються з хворими. Численні дослідження свідчать про наявність певної залежності між інфікованістю мікоплазмами і соціально-економічними умовами життя.

Сприйнятливність людей до *M. pneumoniae* досить різна. Дорослі з нормальною імунною системою мають резистентність до збудника, а особи з первинними та вторинними імунодефіцитними станами можуть достатньо легко інфікуватися. До групи ризику входять діти, підлітки, адже їх сприйнятливність до *M. pneumoniae* достатньо висока. Респіраторний мікоплазмоз реєструється повсюдно (частіше в країнах з помірним кліматом). При цьому кожні 4-8 років відзначається епідемічний підйом захворюваності. Інкубаційний період протікає від кількох днів до 1 міс. Особливістю є осінньо-зимова сезонність, проте зустрічаються одиничні випадки захворювання протягом року.(Широбокова В. П.,2011)

Види мікоплазменної інфекції

Нині відомо близько 120 видів мікоплазм, що належать до класу Mollicutes, однак тільки 13 видів мікоплазм, 2 види ахолоплазм і 1 вид уреаплазм були виділені від людини. У розвитку патології людини беруть участь 3 види – *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*.

Людина є природним господарем для 14 видів мікоплазм. Мікоплазми представлені поліморфними бактеріями, які утворюють в залежності від умов культивування паличкоподібні, коковидної і ниткоподібні розгалужені структури.

Мають єдину антигенну структуру, антигенніваріації не властиві. Подібно вірусам можуть проходити через бактеріальні фільтри, але, як і бактерії, ростуть на спеціальних безклітинних середовищах. На відміну від інших мікоплазм, *M. pneumoniae* здатна продукувати гемолізину і гемаглютиніни, ферментувати вуглеводи. У складі аерозолі в приміщеннях зберігає життєздатність до 30 хв, при 4 °С - 37 год, при 37 °С - 5 год. Відсутність клітинної стінки та властивості цитоплазматичної мембрани визначають чутливість до дії ультрафіолетового та рентгенівського опроміненнь, ультразвуку, зміни рН середовища і її температури, а також до вібрації. (Нікітін Є.В., 2014)

Клінічні прояви

Виразність клінічних проявів *M. pneumoniae*-інфекції достатньо різноманітна і характеризується як субклінічною, так і маніфестною течією. Маніфестна форма респіраторного мікоплазмозу у дітей досить часто проявляються гострими запальними змінами верхніх дихальних шляхів (ВДП). Головним клінічним варіантом інфекції є фарингіт. Не так часто розвивається риніт, синусити, середній отит, мірінгіт (запалення барабанної перегородки), ларингіт.

Клінічні прояви *M. pneumoniae*-фарінгита та інших мікоплазмозових поразок ВДП має мало специфічних рис і практично не відрізняється від аналогічних захворювань іншої етіології. Інфекція починається гостро, з підйому температури тіла до фібрильного рівня і нездужання, в ряді випадків відзначаються головний біль та інші симптоми інтоксикації. Виникають першіння і болі в горлі, відчуття «закладеності носа». Рідше відзначаються нежить, болі у вухах і прояви кон'юнктивіту (частіше - «сухого»). Лихоманка, як правило, купирується протягом 3-5 днів, але субфебрилітет може зберігатися ще протягом одного або двох тижнів. Катаральні симптоми захворювання в більшості випадків регресують протягом 7-10 днів, однак виділення збудника з носоглотковим секретом може відзначатися до декількох тижнів. (Chen,Z. R.,2013)

M. pneumoniae інфекція нижніх відділів органів дихання супроводжується розвитком запалення бронхів (мікоплазменний бронхіт) і легень (мікоплазменна

пневмонія). При цьому найбільш частою клінічною формою захворювання є бронхіт. Однак при епідемічному підйомі захворюваності частота розвитку мікоплазмових пневмоній значно зростає. Встановлено, що в цей період до 40-60% всіх пневмоній у дітей шкільного віку мають *M. Pneumoniae* етіологію. Клінічний початок мікоплазмової пневмонії нагадує розвиток *M. pneumoniae*-інфекції верхніх дихальних шляхів. (Michelow IC, 2004) Але значно довше зберігається фібрильна лихоманка. При цьому симптоми інтоксикації зазвичай виражені неяскраво, що є одним з небагатьох особливих ознак мікоплазмової пневмонії. Через кілька днів від початку захворювання з'являється сухий, нав'язливий або нападаподібний кашель, який зберігається від декількох тижнів до декількох місяців. (Gil, J. C., 1993)

У більш старших дітей і підлітків кашель поступово стає продуктивним. До нашої клініки звернулися 60 хворих різних вікових груп зі скаргами на першіння і болі в горлі, відчуття «закладеності носа». У 15 хворих були болі у вухах і у 20 прояви кон'юнктивіту (частіше - «сухого»). Субфебрилітет зберігався протягом одного або двох тижнів. Катаральні симптоми захворювання в більшості випадків регресувалися протягом 7-10 днів

Методи діагностики

Діагностика мікоплазмової пневмонії тільки на підставі клінічних або рентгенологічних даних неможлива, оскільки не має патогномонічних рис. Основна роль у підтвердженні мікоплазмової етіології пневмонії відводиться лабораторній етіологічній діагностиці. Для етіологічної діагностики мікоплазмової пневмонії застосовують наступне: – виявлення ДНК *M. pneumoniae* методом ПЛР з детекцією методом електрофоретичного розділення ДНК, однак найбільшу специфічність і чутливість має ПЛР з детекцією у режимі реального часу (ПЛР-РЧ); – виявлення антигену мікоплазм у реакції прямої імунофлуоресценції (РІФ); – серологічне дослідження для виявлення специфічних антитіл класу IgM і IgG до *M. pneumoniae* у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) (Салманов А.Г., 2014)

Для виявлення антитіл проти мікоплазм використовують серологічні методи. Загальноприйнятим методом лабораторної діагностики мікоплазмозу є пряма мікроскопія мазків, забарвлених за Романовським-Гімзою, яка дає змогу виявляти морфологічні структури мікоплазм, а також чисельність епітеліальних клітин і лейкоцитів. Разом із тим світлова мікроскопія не завжди дає можливість виявити мікоплазми через їхні дрібні розміри. Класичний метод виявлення мікоплазм – культуральний метод, тобто посів на поживні середовища. Цей метод дає можливість оцінити кількість мікоплазм, які містяться у досліджуваному матеріалі. (Рачина СА, 2016) Слід підкреслити, що досі немає вітчизняних стандартизованих поживних середовищ для визначення чутливості мікоплазм до антибіотиків. Зарубіжні тест-системи, що випускаються у вигляді планшет, дозволяють виявити мікоплазми/уреаплазми, визначити їх кількість (більше або менше 10^4) і визначити чутливість мікоплазм до антибіотиків у двох концентраціях. (Charlton CL, 2019) Для діагностичних цілей культуральні методи виділення *M. genitalium* непридатні, тому використовують генодіагностику, найбільш часто ПЛР.

Сьогодні для швидкої і достовірної ідентифікації *M. Pneumoniae* застосовують методики, спрямовані на виявлення його антигенів за допомогою імунофлюоресценції (ІФ) або його генома, використовуючи полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). При цьому ПЛР характеризується найбільшою специфічністю і чутливістю. Методи ампліфікації нуклеїнових кислот, зокрема ПЛР, спрощують лабораторну діагностику, однак при високій чутливості ПЛР та інших генних методик вони не можуть дати відповідь про кількість мікоплазм у клінічному зразку, а реєструють лише факт присутності генетичного матеріалу мікоплазм. Лише ПЛР у реальному часі за допомогою спеціальної апаратури забезпечує кількісне визначення копій ДНК мікоплазм у матеріалі. (Лобзин Ю.В., 2011)

Серед імунологічних методів діагностики *M. Pneumoniae*-інфекції найбільш часто на сучасному етапі використовується імуно-ферментний аналіз (ІФА). При цьому виявлення IgM антитіл до *M. Pneumoniae* в ІФА свідчить про поточну або

нещодавно перенесену інфекцію. Наявність специфічного інфекційного процесу підтверджується також 4-кратним і більшим наростанням концентрації IgG антитіл до *M. pneumoniae* при дослідженні «парних сироваток» пацієнта. Особливо слід відзначити, що в ряді випадків позитивні результати ІФА на *M. pneumoniae*-інфекцію можуть бути пов'язані з перехресним реагуванням на мікоплазми інших видів. Не можна виключити і негативні результати ІФА. Також відомі найсучасніші різновиди тесту ImmunoComb® *M. pneumoniae*, який є модифікованим імуноферментним аналізом, та може бути описаний як точковий аналіз з використанням вторинних антитіл, мічених ферментом. ImmunoComb® визначає відносний рівень титру – діагностує хворобу на набагато нижчому рівні титру, ніж позитивне граничне значення, таким чином ImmunoComb® може ідентифікувати підозрілі випадки захворювання, за якими надалі може бути зміна титру, та виявляти стадії хвороби.

На використанні імунологічних реакцій базуються і прості швидкі тести (ШТ). Практичне впровадження перших ШТ показало, що вони відповідають сучасній уяві про ідеальний діагностичний засіб в галузі лабораторної медицини. Чутливість і специфічність цих тестів досягає 80-100%. Вони дешеві і прості у використанні, не мають необхідності спеціальних умов зберігання, мають внутрішній контроль. Оцінювати результат під час проведення ШТ можна вже через 5–30 хв. Ще однією перевагою експрес-тестів є те, що прийом антимікробних препаратів не впливає на результат. У різних країнах світу ШТ успішно застосовуються в інфектології та багатьох інших напрямках медицини як для поодиноких досліджень, так і у великому їх потоці. Впровадження ШТ підтримують ВООЗ і Глобальний фонд, вони рекомендуються для застосування в міжнародних програмах з контролю за хворобами, що передаються статевим шляхом, у програмах, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією тощо. В пульмонологічній практиці використовують ШТ на основі імунохроматографічного аналізу (ІХА) для виявлення вірусу грипу А та В, коронавірусу, респіраторно-синцитіального та аденовірусу, а також діагностикуми для виявлення антигенів пневмокока і легіонели в сечі. Але під час проведення швидких тестів потрібно пам'ятати, що

вони залишаються позитивними протягом декількох тижнів після перенесеного епізоду негоспітальної пневмонії, тому мають діагностичну цінність тільки за наявності клінічних проявів захворювання. (Дзюблик ІВ, 2013)

Молекулярно-біологічні методи мають дуже високу чутливість. Однак факт виявлення мікроба у клінічному матеріалі не дозволяє зробити висновок про етіологічне значення результату, тому що мікоплазмоносійство дуже широко розповсюджено серед здорових людей. Для підтвердження діагнозу необхідно провести дослідження, що підтверджує етіологічну роль мікроорганізму. Таким дослідженням є виявлення динаміки титру специфічних антитіл. Дотепер чітко не визначені критичні кількісні показники масивності інвазії мікоплазм або уреаплазм, які свідчать про прояви їхньої патогенності.

Чимало дослідників вважають, що помилки при лабораторній діагностиці урогенітального мікоплазмозу можуть бути зумовлені різними причинами, що потребує критичної оцінки їх і окремого розгляду в конкретному разі. Зокрема, вказується, що виявлення мікоплазм мікробіологічним методом у разі відсутності позитивних результатів у РІФ або ПЛР пояснюється погано (некваліфіковано) взятим для дослідження матеріалом – малим вмістом клітин у мазку. Позитивні дані у ПЛР при негативних результатах мікробіологічного і серологічного методів та РІФ свідчать про наявність місцевої інфекції та її нечисленність. У таких випадках, якщо немає клінічних виявів, можна говорити про безсимптомне носійство. Негативні результати мікробіологічного методу при позитивних даних у РІФ і ПЛР можуть свідчити про неадекватність застосованих середовищ. Крім того, якщо мікоплазми, або їхні антигени, антитіла до них були виявлені тільки одним із застосованих діагностичних методів, то через певний проміжок часу (1 міс) рекомендується проводити повторне дослідження для підтвердження безсимптомного носійства. Важливу роль також відіграють такі фактори, як якість взяття матеріалу, його збереження і транспортування, кваліфікація працівників лабораторії, наявність відповідних поживних середовищ та реактивів, тощо. Таким чином є актуальним пошук нових підходів діагностики та вдосконалення існуючих

Тому лабораторна діагностика респіраторного мікоплазмозу вважається оптимальною, якщо використовується комбінація методів, спрямованих на виявлення в досліджуваних матеріалах (харкотиння, плевральний ексудат та ін.) антигенів збудника методом ІФ або його генома за допомогою ПЛР, а також характеризують імунну відповідь пацієнта на *M. pneumoniae*, виявляючи специфічні антитіла класів IgM і IgG при постановці ІФА.

У наших випадках ми застосовували ПЛР діагностику (аналіз харкотіння) та виявлення специфічних антитіл класу IgM.

Методи лікування

При призначенні терапії хворим з мікоплазмозом враховують нозоформи, тяжкість і період захворювання, преморбідний стан пацієнта. В амбулаторних умовах зазвичай проводять лікування хворих з легкими формами респіраторного мікоплазмозу. У стаціонар направляються, як правило, хворі на пневмонію, бронхіт, стенозуючий ларинготрахеїт, пацієнти з обтяженим преморбідним станом і ускладненим перебігом захворювання, а також у разі відсутності терапевтичного ефекту від лікування на дому або за епідемічними показаннями (при наявності вогнища захворювання у сім'ї або спалаху в колективі). Лікування складається зі специфічної (антибактеріальні засоби) і симптоматичної (часте харчування, жарознижуючі, антигістамінні, бронхолітичні, імунобіологічні, відхаркувальні препарати, комплекс вітамінів, фізіолікування) терапії. (С.О. Крамарьов, 2016)

Є думка, що при *M. pneumoniae*-інфекції ВДП у «початково здорових» призначення антибіотиків не потрібне. Особливо слід підкреслити, що *M. pneumoniae* стійка до природних і напівсинтетичним пеніцилінів, цефалоспоринів, карбопенемів, котримоксазолу. Тому неприпустимо їх призначення при *M. pneumoniae*-інфекції. *M. pneumoniae*-інфекції найбільш часто проводять макролідними антибіотиками. Тому наші пацієнти отримували макроліди протягом 10 днів

Тривалість етіотропної терапії при респіраторному мікоплазмозі, незалежно від використовуваних антибіотиків, не повинна орієнтуватися на виділення

збудника з організму та рівні специфічних антитіл. Слід пам'ятати, що *M. Pneumoniae* навіть після проведеного лікування може зберігатися в організмі ще протягом декількох тижнів. Специфічні до *M. Pneumoniae* антитела класу IgM можуть виявлятися протягом декількох місяців, а антитіла класу IgG - навіть через кілька років після перенесеної інфекції. Тому тривалість лікування антибіотиками має визначатися клінічними, а не лабораторними критеріями. Тривалість лікування залежить від тяжкості та клінічного варіанту захворювання: при обструктивному бронхіті – 5–7 днів, при пневмонії – 10–14 днів. При адекватно підбраною етіотропною терапії курс застосування антибіотиків в переважній більшості випадків не перевищує 10-14 днів. За свідченнями, в залежності від клінічної виразності, проводиться симптоматичне лікування (жарознижуючі, засоби від кашлю, нежиті та ін.) При цьому тактика вибору препаратів та їх режим дозування ґрунтуються на загальноновизнаних правилах (Андрейчин М.А.,2011)

Висновки.

1.Рання діагностика мікоплазмових пневмоній є одним із найважливіших факторів в боротьбі з *Mycoplasma pneumoniae*, так як своєчасне призначення етіотропною терапії має вирішальний вплив на перебіг захворювання, тому вивчення особливостей клінічного перебігу мікоплазмових пневмоній у дітей, своєчасність діагностики та лікування стали за останній час надзвичайно актуальними.

2.Не зважаючи на недостатньо вивчену роль *M. pneumoniae* в патології органів дихання, зібралось багато даних, щоб стверджувати, що «атиповий» збудник є важливим етіопатогенетичним фактором розвитку і прогресування найбільш поширених захворювань органів дихання. Про це необхідно пам'ятати лікарю-практику, коли вирішується питання про вибір антибіотика в разі неефективного традиційного лікування.

1.6 Модернізований підхід до лікування серцево - судинної патології за допомогою сучасних програм харчування

Лікування серцево-судинної патології має провідне клінічне значення в системі охорони здоров'я і саме комплексний підхід, який включає і збалансоване, і раціональне харчування, згідно метаболічних і функціональних потреб.

Думка про те, що зміна способу життя та харчових звичок позбавить серцево-судинних захворювань, видається нереальною, особливо в уявленні adeptів традиційної медицини.

Дін Орніш провів дослідження на початку 80-х років на пацієнтах із діагнозом ішемічна хвороба серця (ІХС), стенокардія напруги. Традиційний у сім'ї пацієнта, раціон він змінив на спеціальну дієту: без м'ясних продуктів (без вживання м'яса птиці, дичини, червоного та білого м'яса, риби); продукти із максимальною жирністю 10%(нежирний йогурт та яєчний білок); овочі та фрукти у будь-якій кількості; горіхи.

Результати були надихаючими: через 4 тижні 90% піддослідних відчули себе значно краще. Зникли болі за грудиною, покращився настрій та самопочуття, зникла задишка під час заняття фізкультурою.

На той час робота Діна Орніша не знайшла загальної підтримки. Колеги сумнівалися, що результат лікування серцево - судинних захворювань (ішемічної хвороби серця, атеросклерозу коронарних судин) буде стійким. Проте лікар продовжив свої дослідження. Розділивши пацієнтів на групи, він вирішив встановити, який з методів має найбільший вплив на організм хворого: дієта, фізичні навантаження, психотерапія чи медитація.

Поступово з різних груп він відібрав **найдієвіші**, які увійшли до комплексної програми:

- 1.Вегетаріанська дієта із вмістом рослинних жирів менше 10%.
- 2.Фізичне навантаження.
3. Медитація.

4. Йога.

5. Психологічна підтримка.

Слідування цим нескладним принципам дозволить у майбутньому заощадити на лікарських препаратах та звертаннях до лікарів. Операція з коронарного шунтування в Україні коштує від 50 тисяч гривень. Операція не панацея і абсолютно здорову людину не робить. Найчастіше необхідне повторне хірургічне втручання. А програма, розроблена лікарем Орнішем, дозволяє оздоровити організм і вилікуватися від серцево - судинного захворювання, перешкодити необоротним змінам судин, що живлять серце.

Після перевірки безпеки програми, Орніш провів порівняльний аналіз, щоб переконати скептиків. На цьому етапі вибрали дві групи пацієнтів. Одну – він лікував за своєю натуропатичною програмою, другу – з використанням традиційних медикаментозних способів. Щоб ні в кого не було сумнівів, він вибрав найскладніший і наочний спосіб переконатися у результатах досліджень – метод ангиографії. Ангіографія – це діагностичний метод з використанням контрастної речовини з метою візуалізації коронарних судин. **Результати були разючими (після року досліджень):**

- Програма Орніша – загальний рівень холестерину знизився на 24%.
- Медикаментозний підхід – загальний рівень холестерину знизився лише на 5%.
- Програма Орніша – атерогенний компонент холестерину – ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) знизився на 37%.
- Медикаментозний підхід – рівень ЛПНЩ знизився на 5,8%.
- Програма Орніша – маса тіла зменшилась на 11%.
- Медикаментозний підхід - маса тіла збільшилась на 2%.
- Програма Орніша – відсоток стенозу коронарних артерій зменшився на 5,5%.
- Медикаментозна програма – відсоток стенозу коронарних артерій збільшився на 8%.

Це змусило сумніватися у своїй правоті багатьох противників програми Діна Орніша.

Ті, хто зіштовхнувся із діагнозом стенокардія, знають, що це практично вирок. Біль за грудиною, який супроводжує будь-які активні рухи та хвилювання, а також задишка, перетворюють людину на інваліда. В результаті пацієнт «сидить» на таблетках і живе в страху, щоб біль не переріс у напад інфаркту міокарда.

Одне з найбільших досягнень Діна Орніша полягає в тому, що він знайшов спосіб, коли частота нападів у таких пацієнтів помітно знижується до повного зникнення. Відбувається повне відновлення прохідності коронарних судин.

У групі, що проходила лікування за традиційною схемою (медикаментозно), частота нападів зростає. Вперше пацієнти, які проходили лікування за програмою, відчули, що можуть не боятися різких рухів, швидкої ходьби чи пробіжки. Після полегшення стану таких хворих жодної стимуляції чи довгих умовлянь вже не знадобилося. Люди, які відчули смак до життя, самостійно виконували розпорядження доктора Орніша.

Основна мета запропонованого дослідження – вивчити взаємозв'язок змін способу життя до нових дієтичних, біомедичних та клітинних параметрів серед нових учасників. Програма Діна Орніша щодо поводження із захворюванням серця увійшла у топ - 5 обраних місць. Зокрема, дослідники додадуть оцінки факторів серцевого ризику (наприклад, висока чутливість С-реактивного білку, фібриноген, невеликий, щільний ЛПНЩ, аполіпопротеїн В [апоВ], аполіпопротеїн А-I [апо А1], співвідношення апоВ/апоА1, гомоцистеїн [Нсу], натрійуретичний пептид В-типу [BNP], окислений ЛПНЩ, інсулін натще і співвідношення талії та стегон [WHR]), захисних та патогенних дієтичних маркерів (наприклад, трансжирів кислоти), а також заходи соціальної підтримки та когнітивного функціонування для, вже існуючих, змінних оцінок у програмі втручання у багатопрофільний кардіологічний спосіб життя (MCLIP).

Гіпотеза 1: участь у програмі способу життя буде пов'язана не тільки з сприятливими змінами в стандартних факторах ризику коронарних захворювань

і якістю життя, але також з поліпшенням факторів серцевого ризику, що виникають (hsCRP, Нсу, BNP, фібриноген, Lp(a), невеликий, щільний ЛПНЩ, апоВ, апоА1, окислений ЛПНЩ, інсулін натще і абдомінальне ожиріння) та психосоціальне благополуччя (соціальна підтримка та когнітивне функціонування).

Гіпотеза 2: високий рівень споживання нових захисних дієтичних факторів та низький рівень споживання нових патогенних факторів харчування будуть пов'язані з покращенням як стандартних, так і нових факторів серцевого ризику (наприклад, Нсу, окислений ЛПНЩ).

Гіпотеза 3: ступінь прихильності до програми зміни способу життя буде пов'язана з диференційним покращенням стандартних факторів ризику коронарних захворювань, що виникають, факторів ризику старіння клітин та психосоціальні змінні.

Первинний результат

Міра - тимчасове обмеження. Біомаркери серцево - судинних захворювань - базова оцінка, наступна оцінка через 3 місяці, і через 12 місяців.

Вторинний результат

Міра - тимчасове обмеження. Дієтичне споживання - базова оцінка, наступна оцінка через 3 місяці, і через 12 місяців.

Основа раціону програми доктора Орніша це фрукти, бобові, овочі, а також цільозернові продукти. До другої групи відносяться продукти, які можна вживати, але необхідно контролювати їх кількість: білок яєчний, соєві та молочні продукти. З раціону рекомендується повністю виключити жовток яєчний, м'ясо, жирну їжу (вміст рослинних жирів понад 10%), насіння, олію, горіхи. Щодо співвідношення поживних речовин, то 75% дієти містять вуглеводи, 15% білки і не більше 10% жирів. Для повноцінного харчування також рекомендується приймати біологічно активні добавки (БАД), які насичують організм дефіцитними при серцево - судинних захворювань нутрієнтами. Насамперед це препарати магнію, хрому (хром піколінат), амінокислоти (L-карнітин, L-таурин, L-аргінін та орнітин, лецитин), вітаміни групи В.

Згідно з багаторічними науковими дослідженнями було доведено позитивний вплив на серцево - судинну систему таких продуктів та речовин.

Волокна. Широка кількість досліджень та наукових публікацій повідомили про користь для здоров'я від споживання харчових волокон, що знижує концентрацію холестерину та АТ, тоді як дефіцит споживання волокон пов'язаний з розвитком ССЗ. З одного боку, кілька метааналізів показали, що більш високе споживання харчових волокон пов'язане з нижчим відносним ризиком загальної смертності серед 16–23%. З іншого боку, кілька клінічних випробувань вивчали зв'язок між дієтою та запаленням, а точніше, впливом харчових волокон. Хоча на сьогоднішній день пов'язані механізми досі невідомі, запропоновані механізми полягають у тому, що харчові волокна зменшують всмоктування глюкози та знижують регуляцію експресії цитокінів, пов'язаних з окислювальним стресом, або запальної реакції, опосередкованої мікробіотою кишечника, що піддається впливу волокна. У спостережному дослідженні 1958 року в постменопаузі (вік 50–79 років) споживання дієтичних волокон було пов'язане з більш високим рівнем маркерів запалення (CRP та IL-6). Крім того, у спостережному дослідженні «Жіноча ініціатива здоров'я» (13 745 чоловіків та жінок у США), більш високе споживання клітковини (24,7 г / добу) було пов'язане з нижчими концентраціями IL-6 та TNFR2 у плазмі порівняно з групою з найнижчим споживанням волокон (7,7 г / добу). Аналогічні результати були висловлені Qi et al., який спостерігав, що концентрація CRP та TNFR2 була серед 8% до 18% нижчою у найвищому квантилі споживання зернових волокон порівняно з найнижчим квантилем. Аналогічні результати були отримані Estuch et al. для рівнів CRP та інших запальних цитокінів (IL-6, SICAM-1, SVCAM-1), зниження яких було обернено пов'язане з споживанням харчових волокон, але не суттєво. Крім того, дані поперечного перерізу (1088 учасників без T2DM на початковому рівні та у віці 40 років - 60 років) з дослідження атеросклерозу резистентності до інсуліну показали, що споживання цільозернових продуктів було обернено пов'язане з PAI-1 ($\beta = -0,102$; SEM = 0,038; $p = 0,0077$) та CrP PLAS; $-0,102$; SEM = 0,048; $p = 0,0340$). У інтервенційних дослідженнях North та

ін. вивчали у 554 суб'єктів (192 чоловіки, 362 жінки) асоціації між рівнем харчових волокон та СРБ, показуючи значно нижчі концентрації СРБ ($-25-54\%$) з більш високим споживанням клітковини ($\geq 3,3$ г / мДж). Інтервенційне перехресне дослідження із загальною кількістю 60 учасників (50% пацієнтів із недавно діагностованим T2DM, 50% недіабетичних суб'єктів) отримали три ізоенергетичні прийоми їжі, розділені на інтервали за тиждень: їжу з високим вмістом клітковини (16,8 г); їжа з високим вмістом жиру; і їжа з низьким вмістом клітковини (4,5 г). Результати показали, що високе споживання клітковини показало менші концентрації IL-18 у плазмі крові та більшу стимуляцію плазматичних рівнів адипонектину. Нарешті, значне зниження TNF- α ($-3,7$ пг / мл; $P < 0,001$) спостерігалось після споживання продукту з цільного зерна в рандомізованому дослідженні паралельного годування на руку у 49 суб'єктів, які страждали надмірною вагою або ожирінням, і низькі фрукти, овочі та цільнозернові продукти.

Мікроелементи. В даний час існують великі експериментальні, епідеміологічні та клінічні дані, що показують, як прийом мікроелементів може захистити від ССЗ. Мікроелементи чинять свій захисний ефект трьома можливими способами: 1. Зменшення пошкодження ендотеліальних клітин; 2. Поліпшення виробництва №; і 3. інгібування окислення ЛПНЩ-С. Як у підлітковому, так і в дорослому віці, протизапальні біомаркери були пов'язані з дієтичними антиоксидантами, такими як Zn, Se та вітаміном С та Е, дефіцит яких призводить до більш високого ризику ССЗ. Також метааналіз припустив, що добавка Mg може значно знизити рівень CRP у сироватці крові ($-1,33$ мг / л, 95% ДІ: $-2,63, -0,02$) після аналізу восьми RCT. Аналогічні результати були показані в іншому метааналізі, де після стратифікації за базовими значеннями CRP в плазмі крові ≤ 3 та > 3 мг / л виявили значне зниження рівня СРБ (1,12 мг / л, 95% ДІ: $-2,05, -0,18, p = 0,019$) для останньої підгрупи. Нарешті, нещодавній метааналіз із семи досліджень (усіх RCT) показав, що групи, доповнені вітаміном D, мали нижчий рівень TNF- α ($P = 0,04$) порівняно з контрольними групами. Не спостерігалось відмінностей між вітаміном D та контрольними групами для CRP,

IL-10 або IL-6. Щодо вітаміну E, нещодавній метааналіз припустив, що доповнення з вітаміном E може знизити рівень СРБ у сироватці крові ($-0,62$ мг / л, 95% ДІ = $-0,92, -0,31$; $p < 0,001$) після аналізу 12 випробувань з 246 учасниками групи втручання та 249 учасників у лікуванні зброї зброї озброєння зброї озброєння зброї зброї озброєння зброї, озброєння зброї зброї озброєних озброєнь, з 24-учасниками учасників De Oliveira Otto та ін. досліджували зв'язок між харчовими мікроелементами (залізо гема, негемовим залізом, цинком (Zn), магнієм (Mg), β -каротином, вітаміном С та вітаміном E) із маркерами запалення (CRP, IL-6, загальним гомоцистеїном (Ttcy), фібриногеном артерія-іmt) та субклінічний атеросклероз у 5181 учасників без діабету та ССЗ з багатоетнічного дослідження атеросклерозу (у віці 45 років - 84 рік). Автори встановили, що Mg та негемне залізо були обернено пов'язані з концентрацією ТНСу, тоді як вітамін С був позитивно пов'язаний з концентрацією ТНСУ. Крім того, рівні CRP були позитивно пов'язані з Zn та гемом заліза, тоді як концентрація Mg показала зворотну асоціацію з ССА-ІМТ. Нарешті, не спостерігалось суттєвої асоціації між дієтичним споживанням каротину або вітаміну E та маркерами запалення. Ван та ін. також повідомляло, що рівень вітаміну D у сироватці крові негативно асоціювався з рівнями IL-6 ($r = -0,244$, $p = 0,002$) та HS-CRP ($r = -0,231$, $p = 0,004$) після дослідження 152 пацієнтів з гострим інсультом. Крім того, для вітаміну D кілька спостережних досліджень повідомили, що знижений рівень вітаміну D пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією та більшою жорсткістю артерій, і цей дефіцит може бути пов'язаний з утворенням пінопластових клітин та зменшенням експресії адгезійних молекул в ендотеліальних клітинах. Нещодавно Tabesh та ін. досліджували вплив спільної доповнення вітаміну D та кальцію на біомаркери та адипокіни у 118 учасників діабету з недостатнім рівнем вітаміну D. Плацебо-контрольоване клінічне випробування через вісім тижнів з чотирма інтервенційними групами ((1) вітамін D + кальцій плацебо; (2) кальцій + вітамін D плацебо; (3) вітамін D + кальцій; або (4) вітамін D плацебо + кальцій плацебо) показало, що добавка з кальцієм і вітаміном D знижувалась (-9 ± 18 NG / Mel) ± 1 пг / мл, $p < 0,001$) та концентрації TNF- α ($-3,4 \pm 1,3$, $p < 0,05$) порівняно

з плацебо. Також Шаргородський та ін. вивчали вплив вітаміну С (500 мг), вітаміну Е (200 іу), коензиму Q10 (60 мг) та селену (120 мкг) на маркери запалення в довгостроковій перспективі (шість місяців) у учасників з високим ризиком ССЗ. Не спостерігалось суттєвих змін щодо гомоцистеїну, ендотеліну, альдостерону та реніну у учасників, які отримували антиоксидантні добавки, тоді як спостерігалось значне зниження HbA1c та значне збільшення ЛПВЩ-С. Еластичність великої та малої артерії також значно підвищувалася після прийому антиоксидантних добавок. Крім того, RCT, проведений Ellulu et al. у 64 пацієнтів з ожирінням, які були гіпертонічними та / або діабетиками, повідомляли про потенційну протизапальну дію 500 мг вітаміну С двічі на день. Вітамін С може знизити HS-CRP ($P = 0,01$), IL-6 ($P = 0,001$) та глюкозу в крові натще ($P < 0,01$) після восьми тижнів лікування. Крістен та ін. також провели рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване піддослідження з антиоксидантної та фолієвої кислоти серцево-судинного дослідження. Вони перевіряли щоденну комбінацію фолієвої кислоти (2,5 мг), вітаміну В6 (50 мг), вітаміну В12 (1 мг) або плацебо на 300 учасників (половина для кожної групи). Через 7,3 роки група, що доповнюється, показала значне зниження концентрації гомоцистеїну (-18%), тоді як не спостерігалось змін у рівнях CRP, IL-6, SICAM-1 та фібриногену. Біоактивні сполуки, множинні біоактивні сполуки (омега-3 жирні кислоти, лікопін, а також у волоссині речовини. Розвиток атеросклерозу. Усі вони діють для зниження рівня ЛПНЩ-С, покращуючи біомаркери запального та окисного стресу. Далі ми аналізуємо цитовані вище.

Проведений науковий аналіз клінічних досліджень дає змогу стверджувати, що сучасний науково обгрунтований підхід до харчування має фундаментальне значення в лікуванні та профілактиці серцево - судинної патології, а також нормалізації функціонально - метаболічних показників. Саме програми комплексного харчування лікаря Орніша показали більш суттєвий результат в порівнянні з медикаментозним лікуванням.

SECTION 2. INNOVATION

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3.2.1

2.1 Innovations of veterinary reproductology in collaboration with related sciences

Veterinary support of animal reproduction is one of the most science-intensive directions and currently has a significant arsenal of tools [188-190]. However, the request for practice prompts the development of reliable, fast, and affordable, innovative solutions to improve the possibility of early diagnosis, prevention, and therapy of disorders of the reproductive function of animals, objectification, and improvement of their effectiveness [191-195].

Thus, the diagnosis of disorders of reproductive function is somewhat problematic even in humane medicine with the use of state-of-the-art scientific achievements. At the same time, significant morphological and functional changes in sexual organs regulating reproductive function can be numerous and diverse. Therefore, the final stage of diagnosis requires a systematic analysis of all the received data and a methodical, scientifically based approach to this issue with the involvement of modern science and technology assets. Using the latest achievements in the sciences related to reproduction is also relevant to develop preventive or curative measures [190].

The latest achievements in diagnosing the condition of organs and systems and developing pathologies are associated with the introduction of the ultrasound method. Thanks to echography with three-dimensional image reconstruction, echocardiography, Doppler echocardiography, and dopplerometry with color Doppler mapping, the accuracy of diagnosis of anatomically expressed anomalies of fetal development increases significantly. In addition, it allows to study of the peculiarities of the development of the embryo, fetus, and placenta during an uncomplicated pregnancy, to predict the course of gestation and the possible formation of deviations from its ordinary course. Accordingly, the use of complex differentiated therapy for pregnancy complications allows for a significantly reduced frequency of the threat of

termination of pregnancy, placental insufficiency, reduced the frequency of perinatal losses due to the reduction of ante- and intranatal mortality [196, 197].

A place has been found for the introduction of thermography (infrared thermography, thermal imaging, thermal imaging, or thermal video) – a method of recording infrared radiation of anybody with special susceptible devices (thermal imagers), the temperature of which is above absolute zero [198]. Thermographic cameras detect radiation in the infrared range of the electromagnetic spectrum (approximately 0.9-14 microns) and create images that identify overheated or hypothermic places based on this radiation. Since all objects with temperature are capable of infrared radiation, according to Planck's formula for blackbody radiation, thermography allows to "see" the environment with or without visible light. The intensity of thermal radiation of the body increases as its temperature increases, so thermography allows to see the temperature distribution on the body surface [199].

Thermography is a promising non-contact remote-diagnostic express method of obtaining a thermogram (an image in infrared rays showing a pattern of temperature field distribution). Being a harmless and objective examination method, it allows the detection of differences in the distribution and intensity of infrared radiation depending on the physiological or pathological state of the animal's body. In particular, it provides detection and differentiation of sexual cycle phenomena; determination of the degree of androgenesis and spermatogenesis, diagnosis of pregnancy; preventive diagnosis of pathological processes at the preclinical stage of development; detection of pathologies, the genesis of which lies in dystrophic or inflammatory processes; assessment of the therapeutic effect [192].

Preventive diagnostics of sexual cycle phenomena using thermal imaging can be used for females of various species of animals. The obtained information is confirmed by other research methods with mandatory elements of differentiation. Temperature fluctuations of the external genitalia depend on the phenomena and are recorded thermoscopically. Thus, in animals during estrus, the temperature of the external genital organs is higher than during diestrus. At the same time, the external genitalia is characterized by large areas of "hot" colors of the palette; in the case of an adverse

reaction (absence of the arousal stage of the sexual cycle), the temperature of the external genitalia almost does not differ from the temperature of the surrounding tissues. The results of the research reliably confirm the regularity of the increase in the temperature of the external genital organs during the arousal stage of the sexual cycle, which allows remotely (contactless) receive the necessary information about the condition of the animal in general and, in particular, its external genital organs.

Preventive diagnosis of pregnancy using thermal imaging. The temperature gradient of the external genitalia of pregnant females is low, and the thermogram of the external genitalia is represented by the "warm" colors of the palette.

Remote determination of the morpho-functional state and weight of newborns using thermal imagers. In the case of normotrophs, the temperature curve is insignificant, and the intensity of the red "hot" color on the thermogram is relatively evenly distributed throughout the body, which indicates the completeness of thermoregulation in typically developed neonatal animals. When studying hypotrophs, a completely different picture is observed: the head is much warmer than other parts of the body - the back part is less supplied with blood, is cooler, and therefore has a yellow color with a transition to green. This indicates that the formation of thermoregulation is at a low level; such animals need additional heating, spend extra calories on their inefficient heating and significantly reduce daily gains.

Using a thermal imager makes it possible to remotely determine the general and local temperature of the nest, the measurements and weight of piglets and rabbits, and the milk yield of sows and rabbits. Analysis of thermograms allows for establishing hypothermia and hypotrophy of piglets in the early stages of the postnatal period and diagnosing some diseases, such as antenatal hypotrophy and those accompanied by local hyperthermia. Implementing this method makes it possible to significantly reduce human and economic resources in diagnosing pathologies of the postnatal period, adjusting the conditions of keeping newborns, and predicting their further development.

Determination of the functional state and preventive diagnosis of pathological processes in the genitals using thermal imaging. During the thermographic study of

females, the dependence of the temperature gradients of the external genitalia on the morpho-functional state of the ovaries is noted. At the same time, females with hypogonadism have a lower temperature gradient than animals with normal ovaries. Thermograms of the external genitalia of females with full sexual function is characterized by a predominance of "warm" colors of the palette (red and orange); in animals with hypogonadism, on the contrary, "cold" colors (blue and green) prevail. In addition, the thermograms of the genital organs of females with hypogonadism are characterized by pronounced thermal asymmetry and thermal spotting of the studied area, which are characteristic signs of blood circulation disorders.

The characteristics of thermoscopic and thermographic indicators of the external genitalia of females with hypoluteolysis are similar to those of hypogonadism. That is, a decrease in the temperature gradient and a predominance of "cold" colors in the palette are recorded.

According to thermoscopic studies of females with cystic degeneration of ovarian follicles, a sufficiently long increase in the temperature gradient of the external genitalia is noted. Thermograms of the genitals of such animals are characterized by "hot" colors on the palette.

With vestibulovaginitis, the temperature gradient increases, and thermograms are characterized by hot colors of the palette of the organ under study.

The thermogram of the external genitalia of females with metritis is characterized by intensely "hot" colors of the palette, which are evenly registered on the examined organ. The presence of secretions from the external genitalia can also be observed on thermograms. These highlights are usually presented in the form of "cold" (blue and green shades) colors of the palette. In a detailed study, inflammatory exudate is differentiated from estrous mucus.

Such research results confirm the regularity of temperature increase during inflammatory processes, which can be determined remotely using thermal imaging technology.

During the thermoscopic examination, the dependence of temperature gradients of testicles on their morphofunctional state is noted in males. At the same time, the

temperature gradient in animals with dystrophy and hypogonadism is lower compared to a full-fledged reproductive function. The predominance of "warm" colors in the palette (red and orange) is characteristic of the thermograms of the testicles of males with total reproductive capacity. While thermographic images of testicles of animals with testodystrophy and hypogonadism were characterized by pronounced thermospotting of the studied area, and the predominance of "cold" colors is typical for blood circulation disorders.

With orchitis, there is an increase in the size of the testicles and a decrease in the echogenicity of the parenchyma while maintaining homogeneity. Tissue swelling is manifested by a decrease in echogenicity and thickening in the area of the muscle-elastic membrane.

Males with balanoposthitis have a pronounced zone of hyperthermia, and "hot" palette colors prevail [192].

The developed therapy methods and prevention of reproductive pathologies involve using original drugs. They aim to normalize homeostasis, restore the morphofunctional state of regulatory organs, and perform sexual function [190].

Current conditions of practical veterinary medicine require effective and safe drugs. Biotechnological methods in the management of reproduction should serve the maximum use of the reproductive potential of animals, subject to deep knowledge and observance of the biological laws of reproduction and the use of these methods in animals with optimal health and physical condition. In particular, such an essential technological stage of animal husbandry as reproduction involves the use of hormonal drugs. However, when using this or that hormonal drug, it should be borne in mind that its effect on the female reproductive system may manifest differently depending on the functional state of the reproductive organs and the body's hormonal status. Incorrect, without considering the indications, the introduction of the drug can have negative consequences. Although not all researchers share this point of view and have not established an adverse effect of even repeated use of hormonal drugs on sexual function, which should be related to optimizing the doses of the drugs used.

Along with the already known and used drugs, it is necessary to search for new drugs that are harmless to the body and have a physiological focus of action. Recently, attention has been paid to herbal preparations in both human and veterinary medicine. Many plants contain biologically active substances, among which phytohormones deserve special attention, which is relevant and logical for the practice of reproductive veterinary medicine. The spectrum of action of these substances is vast (phytoestrogens, antiestrogens, antigonadotropins), which allows them to be used for treating animals with various pathological processes [194].

Of the tissue preparations, the most significant interest is the use of the placenta, which is a concentrate of biologically active substances - proteins, lipids, enzymes, hormones, and many others, which leads to wide use, in particular, in the field of animal reproduction [200].

However, the problem of using preparations of plant and tissue origin has not been sufficiently studied; many aspects of their clinical use require further development, an expanded spectrum of used medicinal plants, substantiation, and introduction into veterinary practice.

Therefore, this work aimed to develop complex vitamin-hormonal preparations based on plant and tissue derivatives to treat and prevent animal reproductive pathologies.

Taking into account the direction of research and the concept of continuity and sequence, it became logical to develop effective, simple, and acceptable methods for the practice of veterinary medicine for the treatment and prevention of disorders of reproductive function in animals. It was mandatory to consider the provisions of the mechanisms of the emergence and development of pathologies and disorders of the reproductive function clarified by the article's authors. Based on the received information about the etiopathogenesis of reproductive function disorders: changes in homeostasis indicators, a decrease in the concentration of hormones (estrogens or progesterone), changes in the morpho-functional state of endocrine (pituitary, thyroid, and adrenal glands) and sexual (ovaries) organs, the use of vitamin-hormonal drugs Medicines in terms of pathogenetic therapy make it possible to normalize indicators of

homeostasis, hormone concentration, stimulate rehabilitation processes in the regulatory organs of reproductive function (pituitary, thyroid, and adrenal glands) and sexual organs (ovaries), which in turn contributes to the normalization of folliculogenesis and steroidogenesis, which is a necessary condition for the full manifestation of reproductive ability in females.

For this purpose, vitamin-hormonal preparations of plant and tissue origin "Cagadin," "Caplaestrol," "Caplagonin," and "Carafest" were developed based on a solution of β -carotene in oil, which helps to rehabilitate the structure and functional state of the genitals and reproductive organs. Functions. The drug "Cagadin" is intended for the prevention and treatment of hypovitaminosis and the fight against infertility in animals and allows:

- normalize the condition of embryos and fetuses;
- prevent hidden abortions (embryonic mortality), reduce embryonic losses in the antenatal period;
- increase the number of full-term newborns with high development potential;
- to activate the family activity;
- to prevent pathological births (hypofunction of births, dystocia, litter retention);
- to increase the rate of fertilization and the number of received newborns from the female.

The drug "Caplaestrol" is a solution of carotenoids and total estrogens. Estrogens optimize the development of fetuses, normalize the course of pregnancy and activate labor, and also contribute to the secretion of follicle-stimulating hormone in the pituitary gland, which stimulates folliculogenesis in the ovaries.

"Caplaestrol" is intended to fight against infertility and prevent obstetric and gynecological pathology. In particular, the scope of application of the drug is:

- normalization of embryo and fetus development;
- prevention of antenatal pathology;
- prevention of pathological births (hypofunction, delayed litter);
- therapy of females with postpartum gonado- and metropathies;
- increasing the vitality of newborns and their development potential.

The drug "Caplagonin" is a solution of β -carotene and chorionic gonadotropin. Due to the content of chorionic gonadotropin in the composition of the drug, it is used to increase the fecundity of females (normalization of ovulation, formation, and development of the corpus luteum) and intended to increase the fecundity of females and the reproductive capacity of males.

The drug "Carafest" is an oil solution of carotenoids and phytoestrogens and an analog of the drug "Kaplaestrol"; however, unlike the latter, it contains plant estrogens that contain a phenolic ring, which makes them similar to the spatial structure of the hormone β -estradiol and gives the ability to connect with estradiol receptors, showing a hormone-like effect.

The drug is intended to combat infertility and prevent losses during animal reproduction.

The drug "Carafand" is an oil solution of carotenoids and phytoandrogens and is intended for the treatment and prevention of a decrease in the reproductive capacity of males.

Using the developed drugs, their high therapeutic effect has been established. Thus, the implementation of a program of complex therapy of cows, sheep, and goats with gonadopathy using the drugs "Carafest," "Caplaestrol," and "Caplagonin" provides a reduction in the manifestation of signs of estrus from the start of treatment and an increase in fertility.

A comprehensive program for the prevention of perinatal pathologies using the drug "Caplaestrol" and "Carafest" allows to increase in the number of lambs and kids with satisfactory clinical conditions with high development potential, reduce their morbidity and mortality, and reduction in the number of animals with intra- and postnatal pathology in sheep and goats.

A complex program of male therapy for reduced reproductive capacity using the drug "Carafand" had a positive effect on the manifestation of sexual reflexes and sperm quality, in particular, due to the stimulation of Leydig cells with androgen-like substances in bulls, boars, and dogs, androgenesis was activated, the volume of ejaculate increased; mobility increased sperm count and sperm concentration, the

percentage of motile sperm in the ejaculate increased, the number of sperm with morphological abnormalities decreased.

Thus, the developed vitamin-hormonal preparations on a plant and tissue basis have high efficiency in the treatment and prevention of reproductive pathologies of animals of various species, providing stimulation of reproductive function during the therapy of females with gonadopathy, increasing the viability of newborns, preventing the incidence of intra- and postnatal and andrological pathology [201].

Modern requirements for theoretical and practical veterinary medicine require comprehensive implementation of adequate means and methods of treatment of animals of various species. This also applies to the use of antibacterial drugs. Hopes that antibiotics can completely solve the problem of pathologies of an infectious nature are not justified. In response to the synthesis and use of new antibacterial drugs, other strains of microorganisms appear, and viruses and fungi increasingly show their pathogenic properties.

Antibiotics are becoming increasingly complicated and expensive, and their uncontrolled use affects a highly urgent problem – obtaining high-quality food products of animal origin that are not harmful to human health.

Therefore, it is evident that it is necessary to choose such means of animal treatment, which, along with pronounced antibacterial and other therapeutic properties, would not show the mentioned negative manifestations. Such means include the treatment of animals using ozone-containing drugs, which form the basis of ozone and propolytherapy – highly effective, ecological, and economically beneficial methods of treatment that have a positive effect on the animal body without side effects.

Ozone is a highly active chemical element known as a protector of living organisms against the effects of ultraviolet rays. It is a gas with a sharp smell but feels like a pleasant freshness at deficient concentrations. In connection with the growth of human and animal allergies, the decrease in antibiotic sensitivity, and the increase in the price of medicines, non-medicinal methods are becoming increasingly popular. Therefore, along with efficiency, such a criterion as safety is put forward. In this regard, ozone therapy is promising [202].

The method has been introduced in veterinary medicine and has significant prospects in animal reproduction. The therapeutic effect of ozone is based on the known mechanisms of its biological action:

- bactericidal, fungicidal, and viricidal against the essential types of gram-positive and gram-negative bacteria, viruses, pathogenic fungi, and protozoa;
- activation of oxygen-dependent processes;
- strengthening of exchange processes of production of energy substrates;
- immunomodulating effect;
- improvement of microhemocirculation and gas exchange at the tissue level.

Propolis is a resinous substance collected by bees to seal cracks, disinfect and create a healthy environment in the hive. The effect of propolis on the body, organs, tissues, and cells is wide and varied.

1. It has pronounced bactericidal, virucidal, and fungicidal effects.
2. Activates phagocytosis and the production of specific and non-specific antibodies.
3. Increases the tone of capillaries, participates in many redox processes, has an antioxidant effect, and reduces the adverse effects of free radical oxides on the cell membrane.
4. Creates a barrier membrane (line of demarcation) on the paths of propagation and penetration of microorganisms from places of contamination and foci of inflammation into healthy, undamaged tissues.
5. It has anti-inflammatory properties.
6. It has a hemostatic effect.
7. Stimulates tissue regeneration.
8. Regulates protein, fat, and carbohydrate metabolism.
9. It positively affects the thyroid gland, adrenal glands, and gonads.
10. It has pronounced choleric and diuretic effects.
11. It has anesthetic properties.
12. It has a pronounced deodorizing effect [191].

The developed preparations "OKO" (ozonated corn oil) and "Prozon" (a complex preparation based on ozonated corn oil and an alcoholic solution of propolis), which form the basis of ozone and propolytherapy of animals in the case of reproductive pathologies and are a joint development of the Department of Veterinary Surgery and Reproduction of the State of the University of Biotechnology (Kharkiv) and the Department of Low-Temperature Equilibrium Plasma Chemistry of the National Scientific Center "Kharkiv Physical and Technical Institute" (Kharkiv).

In the programs for the treatment of animals with reproductive pathologies (metritis, mastitis, vestibulovaginitis), the program item antibiotic, nitrofurans, and sulfonamide therapy has been replaced by the use of ozone-containing preparations "OKO" and "Prozon." The implementation of these programs reduces the duration of the treatment period and clinical recovery, confirmed by a decrease in the number of epitheliocytes and leukocytes and cells with a yellow-red color, which confirms the effectiveness of ozone-containing drugs and their antibacterial properties. Thus, "OKO" and "Prozon" drugs, which form the basis of ozone and propolytherapy for reproductive pathologies, provide high efficiency and economic benefits of treatment methods with a positive effect on the animal body.

The use of ozone-containing preparations for the sanitation of the preputial cavity of males and the treatment of non-specific balanoposthitis allows for improving the indicators of the post-cytogram under light-optical and luminescent microscopy qualitatively – to reduce the number of epitheliocytes, leukocytes, microbes and cells with a yellow-red color; increase the number of cells with green color; to optimize the ratio of the number of epitheliocytes and leukocytes, epitheliocytes with typical structure and dystrophy, cells with yellow-red and green color.

Today, nanotechnology demonstrates extraordinary progress, resulting from the development and merger of several scientific areas, and is one of the critical areas of industrial development and societal progress. Scientists predict this progress could be a significant breakthrough in solving some problems facing humans and veterinary medicine. Examples of potential applications in veterinary medicine include disease diagnosis and treatment systems, new tools for molecular and cell breeding, and more.

Along with traditional chemical medicines for animals, biologically active therapy is increasingly widely used, which complements chemical treatment and is aimed at using the body's self-regulation capabilities and drugs of natural origin [203].

Since nanotechnology is at a very early stage of development, it may take several years to conduct the necessary research and clinical trials to produce meaningful results. This tool, developed over the next several decades, will have significant implications in veterinary and animal science [204].

Thanks to bionanotechnologies, new methods of introduction and delivery of vaccines and drugs have appeared by fixing them on nanoparticles (nanocapsules, nanotubes, nanospheres, fullerenes, dendrimers, liposomes), ligands of directed action, "point" delivery to competent organs and cells, dose reduction and ensuring the prolonged effect of drugs. The use of nanotechnologies as antimicrobial, antifungal, antiprotozoal, and antiviral chemotherapy in surgery and traumatology, homeopathy, and vaccine prophylaxis is known.

In veterinary medicine, nanotechnologies are used to solve several tasks, the main of which are:

- development of highly effective and express methods of diagnosis of infectious and invasive diseases of animals;
 - indication and identification of pathogens;
- the creation of means of protection (vaccines) with high immunogenicity and low reactogenicity;
 - development and application of DNA technologies in animal breeding;
 - design of new medicines and their delivery to targets in the body of a sick animal;
- the creation of means that increase the resistance of animals - probiotics, interferons, interleukins, immunomodulators, etc.);
 - production of biologically active substances (amino acids, antibiotics, enzymes, vitamins, hormones, etc.) to stimulate the growth and increase the productivity of animals;

- an increase of feed resources through the production of feed protein, protein-vitamin concentrates, and essential amino acids using agricultural production waste;
- the creation of biological means of protecting animals and plants;
- replenishment of feed protein deficit of food resources with new sources;
- improvement of environmental protection with the use of microorganisms;
- solving energy problems by converting plant biomass and livestock waste into biogas and biofuel;
- Environmental Protection.

Nanoparticle technologies could change the landscape of the pharmaceutical industry and revolutionize the drug development process in the coming decades. Due to their unique physical and chemical properties, nanoparticles are promising for the targeted delivery of a wide range of molecules to the required body tissues. Nanoparticle technologies can increase the therapeutic index of drugs by increasing their effectiveness and/or improving their tolerability by the body. Nanoparticles can also increase the bioavailability of water-insoluble drugs, protect active substances from physiological factors, and enable the development of new classes of biologically active macromolecules (for example, DNA).

In recent decades, considerable attention has been paid to the study of metal nanoparticles, which indicates their use in technologies for constructing highly effective means of diagnosis and targeted therapy. Yes, colloidal gold has been known since ancient times and was used for medicinal purposes. There are data on a significant enhancement of the properties of antibiotics and anticancer agents due to their conjugation with nanogold and the positive effect of gold nanoparticles on the functional activity of macrophages.

Examples of nanobiomaterials are also known in the field of animal reproduction. For example, promising biocidal nano preparation has been developed that protects pathogenic microflora without disrupting the genome of heredity by purposefully regulating the processes of nutrient metabolism and increasing animal productivity by increasing the digestibility of plant feed [205].

The use of modern veterinary homeopathic drugs for treating and preventing animal diseases makes it possible to widely introduce nanotechnological methods of reproductive function regulation into the practice of veterinary medicine. Thus, the drugs "Liarsin" and "Mastometrin" ensure a positive and influential effect on animal reproductive capacity, help increase productivity, preserve young animals, and reduce their morbidity.

The influence of highly dispersed silicon dioxide nanoparticles on sperm apoptosis, cryoresistance of devitrified oocyte-cumulus complexes, and the development of pre-implantation *Bos taurus* embryos was studied. The percentage of necrotic cells fluctuated slightly; the percentage of intact cells decreased in proportion to the increase in the percentage of sperm with reduced mitochondrial potential. The obtained data expand the understanding of the mechanisms of influence of silicon-containing nanomaterials on the viability of male gametes and destructive processes in sperm chromatin. The study's results should be considered for further optimization of sperm cryopreservation methods.

The nature of the influence of silicon dioxide nanoparticles on the indicators of cryoresistance of somatic (cumulus), germ cells (oocytes) of ovarian follicles of cows, and egg fertilization has been identified. The positive effect of highly dispersed silica nanoparticles on the preservation and functional state of cumulus cells after devitrification and cultivation of oocyte-cumulus complexes was revealed. It was established that the introduction of nanoparticles of silicon dioxide into the culture medium of gametes provided a significant increase in the level of fertilization of oocytes and the proportion of embryos that reached the final stage of pre-implantation development – blastocysts. The obtained data contribute to a better understanding of the mechanisms of the functioning of somatic and germ cells of ovarian follicles in ultra-low temperatures and indicate the feasibility of using silicon dioxide nanoparticles to modernize the maturation system of donor oocytes of cows by introducing it into the medium for cultivation.

Promising biocidal nanopreparations have been developed that protect against pathogenic microflora without disrupting the genome of heredity by targeted regulation

of nutrient metabolism processes and increasing animal productivity by increasing the digestibility of plant feed. Nanoparticles of drugs made from embryonic-placental fluid and tissue have therapeutic immunological, genetic, and diagnostic properties. Their components - immunoreactive peptides- positively affect cellular and humoral immunity and metabolic processes and perform a restorative role in inflammatory processes. In particular, their use increases the fertility of cows.

Complex drug Sodekhin K-75, the active substances of which are glycyrrhizic and oxycinnamic acids and silver ions, is used to increase immunobiological resistance, prevent infertility and obtain healthy offspring.

Based on comprehensive research, the feasibility of using complex biological preparations PS-2 and Prevention-N-A in herd reproduction technology to prevent gynecological diseases and increase reproductive function has been scientifically substantiated and experimentally proven. Under the influence of the drug in cows, the time of separation of fetal membranes was shortened, litter retention, postpartum complications, and diseases of the mammary gland were prevented. Against the background of immune correction, the timing of the onset of sexual desire in cows decreased, the insemination index decreased, the service period was shortened, and fertilization in the first heat increased.

Sapropel prophylaxis, sapropel stimulation and sapropel therapy, and Tyumen mineral water for veterinary and gynecological practice are proposed as components of therapeutic and preventive measures for reproductive disorders and infertility in cows.

Promising directions include the use of metal nanoparticles. The action of trace elements, both in ionic and especially in nanoform, does not have a direct unidirectional effect (unlike antibiotics and hormones). This is an indisputable advantage, as the animal receives a complex benefit - improving the entire body by activating its forces, increasing adaptability, strengthening immunity, and stimulating all vital functions, including reproduction.

To intensify the reproductive function of cows in the postpartum period, a metal-polymer composition MPK-3K of nanoparticles of Cu, Fe, and Zn obtained by the

evaporation-condensation method with an average particle size of 80 nm and a specific surface area of about 8.0-10.0 square meters was used. m per gram of powder. It was established that such a metal-polymer composition has a modifying effect on physiological processes in the body of cows. This is reflected in the activation of biosynthetic and energy processes in the body and stimulation of the cellular link of immunity.

The use of nanoaquachelates of metal colloids for treating cows suffering from mastitis and stimulating the reproductive function of cows, bulls, pigs, sheep, and goats is proposed.

In pregnant rabbits and sows, under the influence of chromium citrate, various links of metabolism are corrected; in particular, the glucose content in the blood stabilizes, the amount of glycogen in the liver and skeletal muscles increases, the hexokinase and lactate dehydrogenase activity of erythrocytes increases, the content of total protein increases, and the content of triacylglycerols and cholesterol decreases in the blood of animals, the antioxidant system and indicators of lipid peroxidation are normalized, as well as the state of the body's immune defense is improved. Metabolically adequate amounts of chromium citrate, which were additionally introduced into the diets of rabbits and pigs, can be used as recommended doses for regulating metabolic processes and preventing Chromium(III) insufficiency in the body.

Nanoaquachelates of such metals as Argentum, Cuprum, and Ferum significantly strengthen the specific and non-specific resistance of the animal organism. Nanoparticles of these metals have biocidal properties and are also powerful microelement nanoaquachelates, which are much more effective than microelements in the classic ionized form. The combination of the effect of nanodisinfectants with the animal organism's own microbial, viral, and fungicidal activity, as well as with the stimulating effect of increasing the resistance of animals, can create the necessary conditions for providing animals with highly effective preventive and curative care.

In veterinary medicine, drugs developed based on nanoparticles are successfully used to diagnose, treat, and prevent diseases of various etiologies. Providing macro-

and microelements to animals in the form of nanoparticles has several advantages: nanoaqua-chelates of biometals have a high biological effect; thanks to their nano size, they are more fully absorbed by the body and are actively used in metabolic processes. However, the mechanism of action of nanomaterials on the animal body is insufficiently studied and requires more in-depth research. The high efficiency of using metal nanoparticles is due to their participation as cofactors in biochemical reactions and as activators of regenerative processes in the animal body. One of the main reasons for the change in the physical and chemical properties of small particles as their size decreases is the increase in the relative number of "surface" atoms. A decrease in particle size leads to an increase in the accessible surface area of a substance, and from an energy point of view, to an increase in surface energy. Thanks to this effect, nanometals have unique properties. Metal nanopowders are compassionate catalysts, sensor systems, and humane and veterinary medicine medicines. The high economic efficiency of using Argentum, Cuprum, and Ferum nanoaqua-chelates in treating mastitis and endometritis has been proven.

Ferrum is one of the most important chemical elements that provide the basis for the vital activity of animal organisms. This element plays an essential role in the body's recovery processes, immunological reactions, blood formation processes, and the course of almost all metabolic reactions in the growth and development of the body. The use of nanolysis in the diet of animals and the introduction of sterile solutions showed that such forms of nanopowder contribute to the activation of factors of non-specific immunity (phagocytic reaction, bactericidal and lysozyme activity of blood serum) and specific activity of immunity (activates cells of the red bone marrow, thymus, spleen, lymph nodes). Cultivation of some pathogenic bacteria with the addition of nano-dispersed iron to the liquid medium reduced their virulence and pathogenic properties.

Copper is a necessary metal for the body's normal functioning, which participates in many essential metabolic processes and exhibits significant bacteriostatic and bactericidal activity due to damage to plasma membranes. The mechanism of antibacterial action of copper is based mainly on the disruption of the

DNA structure. Nanoparticles of copper, introduced into the body of animals, are characterized by prolonged activity and lower toxicity compared with copper salts. Studies of the mechanism of action on bacteria indicate a violation of the barrier properties of bacterial membranes when interacting with copper particles. Still, it cannot be claimed that the discovery of the mechanism is complete and does not require further experimentation. Studies have shown that copper nanoparticles, unlike antibiotics, do not cause the selection of resistant strains of microorganisms, which allows us to further recommend nano copper in the treatment of purulent-septic diseases caused by polyantibiotic-resistant strains of *Staphylococcus aureus*.

Silver nanoparticles are incredibly active and cause the death of bacteria, viruses, and fungi due to their large specific surface area, which increases the size of contact of silver with pathogens of infectious diseases, significantly growing its bactericidal properties. When considering the evolution of silver from ions to nanoparticles and studying the effect of various silver preparations on viruses, bacteria, and cells, it was established that the biocidal effect of silver nanoparticles significantly exaggerates the effect of silver ions in the same concentrations. Silver nanoparticles are active against microorganisms resistant to antibiotics, which makes it possible to use them for many infectious diseases. The high biological activity of microelements-metals in the body is connected, first of all, with their participation in synthesizing some enzymes, vitamins, and hormones. Depending on the concentration, silver cations can both stimulate and inhibit the activity of some enzymes. Under the influence of silver, the intensity of oxidative phosphorylation in brain mitochondria is doubled, and the content of nucleic acids increases, which improves the function of the central nervous system. An increase in the concentration of silver ions to 0.01 μg reduces the degree of oxygen absorption by the cells of these organs, indicating the participation of silver cations in regulating energy metabolism. Silver ions have antiseptic activity – silver nanoparticles, 10-30 nm in size, cause a pronounced antibacterial effect and are used for local treatment of infected skin wounds. It has been established that nanosilver solutions are the most effective means of direct contact with surfaces inflamed due to bacterial infection. Silver nanoparticles, due to their small size and other

physicochemical properties, are highly active and cause the death of various microorganisms: bacteria, viruses, and pathogenic fungi. The use of silver in the form of nanoparticles makes it possible to significantly reduce the concentration of silver while maintaining antimicrobial properties, including for microorganisms resistant to antibiotics. Other significant effects of nanosilver are anti-inflammatory and immunomodulatory. Researchers attribute these effects to the inhibition of the synthesis of cytokines, such as TNF- α , IL-12, IL-1, and matrix metalloproteinases, in particular, MMP-9.

In the prevention and treatment of obstetric pathology of cows, the problem of diseases caused by conditionally pathogenic microflora is quite acute. In this regard, antibacterial drugs are widely used to prevent and treat this pathology. However, the use of antibiotics is not always practical. It has the risk of accumulating in muscles and passing into milk, which forces veterinary medicine to look for more effective means of combating opportunistic pathogens. Considering these factors, it is advisable to study the use of nanoaquachelates of metals, which have antiseptic properties and various stimulating activities – hematogenous, immunogenic, regenerative, etc. Nanoaquachelates of metals have a complex effect in the absence of toxic and side effects, do not cause habituation of microflora, do not reduce the quality of the obtained product, and are characterized by a relatively low cost.

The nanoaquachelate form significantly enhances all antiseptic and biogenic properties of metals without exception, which gives their application a special etiotropic and pathogenetic usefulness. Obstetric pathologies cause long-term infertility of cows, their premature culling, the birth of dead and unviable fetuses, and the unprofitable use of fodder, which causes significant economic losses to farms. When comparing the therapeutic effect of nanoaquachelates of metals with ichthyofuran sticks and levotetrasulfine, the best therapeutic effect was obtained when cows were treated with a solution of nanoaquachelates of metals (recovery was higher, and the duration of treatment was shortened). It can be concluded from this that the treatment with nanoaquachelates of metals is quite effective in treating postpartum pathologies.

The possibility of preventing postpartum complications with drugs containing nanoaquachelates of metals deserves attention. The prophylactic effectiveness of drugs with nanomaterials was compared to furazolidone sticks in cases of normal calving and after surgical interventions. When using nanoaquachelates of metals in cows, the duration of subinvolution of the uterus and the period from calving to the manifestation of estrus were shortened, and fertility increased.

Using a class of complex compounds of nanoaquachelates in medical practice is an alternative to using antibiotics in the therapy of productive animals, which prevents the risk of antibiotic-induced pathologies in consumers of animal products. Unlike antibiotics and fluoroquinolones, causative agents of bovine mastitis are sensitive to the complex of metal nanoaquachelates. When treating cows with mastitis with metal nanoaquachelates, the number of cases of inflammation transitioning into a hidden form was reduced, the occurrence of mastitis was prevented, the incidence of endometritis was reduced when the litter was retained, the duration of uterine involution and the service period was shortened.

The positive effect of suppositories containing copper nanoparticles on the activation of the humoral link of the body's immune system and the creation of prerequisites for the restoration of reproductive function after childbirth (increase in the content of class A and G immunoglobulins and decrease in the content of class M immunoglobulins, shorten the duration of the service period, reduce the insemination index) has been established.

An antibacterial drug based on nanotechnology, "Iodprotectin," has been developed with therapeutic efficacy for endometritis and mastitis of various forms.

Employees of the Department of Veterinary Surgery and Reproduction of the State University of Biotechnology (Kharkiv) and the Department of Nanocrystalline Materials of the Institute of Scintillation Materials of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv) improved several vitamin-hormonal preparations used in the schemes of therapeutic and preventive measures for obstetric, gynecological, andrological and mammological pathologies of animals. In particular, in order to increase the therapeutic effects of drugs containing carotenoids, estrogens, and

androgens, the addition of substances that affect the pro-oxidant-antioxidant system and oxygen metabolism – nanoparticles of cerium dioxide (DC) and orthovanadate (OV) of rare earth elements, which can also penetrate cells and accumulate in the nuclei.

The use of these drugs makes it possible to optimize individual indicators of homeostasis and the pro-oxidant-antioxidant system (the content of carotene, vitamin A, zinc, total protein, albumins, total globulins and fractions α_1 , α_2 , β and γ , malondialdehyde, catalase, superoxide dismutase, in erythrocytes of malondialdehyde, catalase, and reduced glutathione, as well as indicators of the pro-oxidant-antioxidant ratio and oxygen metabolism - the number of erythrocytes, the hemoglobin content and the concentration of 2,3-diphosphoglycerate).

Thus, the drugs "Caplaestrol+DC," "Caplaestrol+OV," "Cagadin+OV," "Carafest+OV," and "Carafand+OV" allow to normalize the structure and function of the fetoplacental complex of cows, sows, rabbits, sheep, and goats and increase the development potential of newborn calves, piglets, rabbits, lambs and goats [194].

In addition, the drug "Caplaestrol+OV" proved to be effective in the treatment of cows with mastodystrophy during the dry and lactation periods, ensuring the normalization of the cytogram of the mammary gland secretion, thermo-, and sonogram types, as well as reducing the number of microbes and somatic cells (leukocytes and epitheliocytes).

Using the drugs "Caplaestrol+OV" and "Caplaestrol+DC" made it possible to increase the effectiveness of the therapy of cows and goats for gonadopathy. Thus, the use of the drugs "Caplaestrol+OV" for gonadodystrophy and "Caplaestrol+DC" for hypogonadism ensured a reduction in the periods from the beginning of treatments to the repair of the ovaries and the manifestation of estrus, as well as an increase in fertility and a reduction in the duration of infertility days.

With diorgan pathology (hypoluteolysis ↔ subclinical metritis), the drug "Caplaestrol+OV" made it possible to shorten the clinical recovery of cows and goats and the period after treatment until the manifestation of estrus with an increase in fertility after the first insemination.

The drug "Carafand+OV" helps to improve the indicators of the content of carotene, vitamin A and zinc in the blood serum, normalize the balance of the pro-oxidant-antioxidant system, normalize the dynamics of oxygen metabolism, increase the level of testosterone in the blood serum, restore sexual reflexes, normalize post-, thermo- and sonograms and overall positive effect on sperm characteristics - increase in ejaculate volume, increase in sperm concentration and mobility, decrease in the content of sperm with morphological abnormalities in boars and bulls.

Along with this, the widespread use of nanomaterials has raised concerns about the potential toxicity of nanoparticles. Different types of nanoparticles adversely affect male germ cells, the female reproductive system, and fetal development, especially given the small size of nanoparticles, their ease of penetration and biocompatibility, and potential ability to disrupt the placental barrier. These effects are related to nanoparticle modification, composition, concentration, route of administration, and animal species.

Due to daily exposure, early studies show that nanoparticles accumulate and bind to body cells, disrupting normal physiological systems. In addition, nanoparticles are associated with various disorders, including lung injury, hepato-, neuro-, immuno-, renal toxicity, and irreversible testicular damage.

However, in other studies, such an effect is disputed or not confirmed, depending on several conditions, such as, for example, the nature, type, and size of the nanoparticles, as well as the dose and possibly the route of administration. Furthermore, nanoaquachelates of metals have a complex effect in the absence of toxic and side effects, do not cause habituation of the microflora, do not reduce the quality of the obtained product, and are characterized by a relatively low cost.

In addition, the problem is also related to the fact that the studies were not conducted consistently and, therefore, are difficult to compare. To fill this gap, closer collaboration between nanotoxicologists and reproductive scientists is needed to develop and interpret results, as well as specific hypotheses and understandings of certain aspects of research.

The development of reproduction technologies in animal husbandry is related to biotechnology - an interdisciplinary field that arose at the junction of biological, chemical, and technical sciences:

- biophysics, the use of which allows obtaining materials about the molecular structure and functions of the membrane apparatus of cells, the mechanisms of membrane permeability and metabolism;

- cryobiology, which makes it possible to develop the theory of cryodamage and cryoprotection of cells, which is necessary for the creation of production technologies for long-term storage of genetic material - sperm, eggs, embryos and their fragments;

- electroradiophysiology, which allows searching for ways to control the body's mechanisms by transmitting the necessary information with the help of a modulated microwave field directly to the centers of the endocrine and hormonal systems;

- cytoengineering and microsurgery - for carrying out engineering works at the cellular level to create new genomes, their cloning, and reproduction;

- non-infectious immunology, which makes it possible to apply methods of radioimmunoassay and immunoenzymatic analysis of the physiological state of the body;

- hybridoma and clonal immunology, which provides the possibility of creating industrial technologies for the production of particular immune reagents and biologically active compounds;

- reproductive endocrinology – for studying and managing humoral regulation systems of reproductive processes;

- cryoengineering – for the creation of new designs of cryogenic equipment and the introduction into practice of new biotechnologies of reproduction;

- several other sciences that were not previously used in biology, especially animal husbandry.

Thanks to this, today, in addition to the most well-known methods of animal reproduction biotechnology, embryo transplantation and artificial insemination of animals, xenotransplantation, parthenogenesis, cloning, obtaining chimeras, breeding

transgenic animals, in vitro fertilization of oocytes, dividing sperm by sex, dividing the embryo into parts (single-egg twins), cryopreservation of sperm and embryos [206].

The use of methods of reproductive biotechnology made it possible to achieve significant achievements in animal husbandry and remains a prospect that will make it possible to significantly accelerate the reproduction of valuable and creation of new genotypes, intensify the selection process and increase the genetic potential of agricultural productivity of animals. Thus, methods of stimulation and synchronization of the sexual cycle have been developed by biological science, which contributes to the improvement of the functional state of the reproductive apparatus, restorative and corrective processes of sexual function, elimination and prevention of the causes of functional deviations, reduction of the duration of infertility, and, accordingly, increase of animal productivity [207].

Conclusions

1. Modern programs for diagnosing reproductive pathologies, predicting the course of childbirth, assessing the condition of embryos/fetuses, and the clinical condition of newborns are based on the developments of related sciences and allow to reveal objective information, justify and implement appropriate therapeutic or preventive measures promptly.

2. The use of nanoparticles with a studied effect on the composition of drugs provides an opportunity for a more comprehensive introduction of nanotechnological methods into the practice of reproductive veterinary medicine with predictable consequences and high efficiency.

3. Innovations in veterinary reproductive science include the latest developments and achievements of related biological, chemical, technical, and physical sciences.

2.2 Методи і апаратура для проведення електрохірургічних втручань

Використання високочастотних енергій для виконання коагуляції і розтину тканин стало одним з найбільших досягнень хірургії ХХ століття [208].

Високочастотна електрохірургія належить до методів, без яких сьогодні неможливе виконання операцій самого різного характеру в багатьох областях медицини: загальній хірургії, онкології, нейрохірургії, гастроентерології, урології, офтальмології і багатьох інших клінічних спеціалізації. Особливо заслуговує уваги техніка електрохірургічних втручань, які здійснюються через ендоскоп, що дозволяє полегшити перебіг операції і скоротити термін одужання хворих.

Вперше електрохірургія була введена в Європі в 1923 році компанією ERBE Elektromedizin GmbH (Тюбінген, Німеччина), а в Сполучених Штатах — у 1926 році Вільямом Бові та Харві Кушингом. У 1960-х і 1970-х роках електрохірургічні установки (ЕХУ) стали абсолютною опорою в хірургічній практиці [209].

В електрохірургії використовується змінний струм з частотою в діапазоні від 200 кГц до 3.3 МГц [210] (рис. 1).

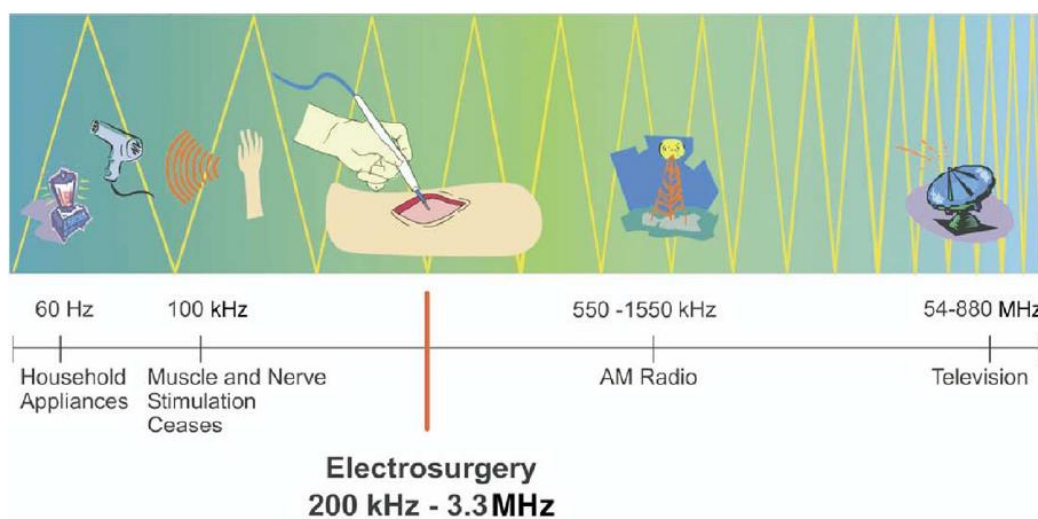


Рисунок 1. Частотні межі застосування електрохірургії [210].

Нижня межа діапазону обумовлена тим, що на частотах нижче 200 кГц починає проявлятися нервово - м'язова стимуляція, і можливий негативний вплив на серцево - судинну діяльність. Тому мінімальна робоча частота зазвичай перевищує 200 кГц, нижче якої починають проявлятися викликані небажані скорочення м'язів і больові відчуття. На частотах більше 3.3 МГц виникають серйозні технічні труднощі.

В електрохірургії в залежності від типу інструментів, які використовуються при операціях існує два типи електричного кола: монополярне та біполярне (рис. 2) [211, 212].

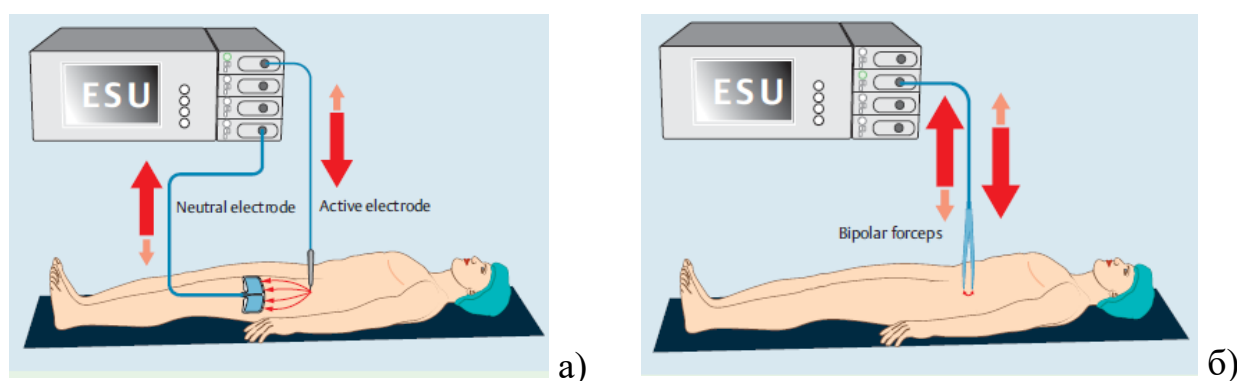


Рисунок 2. Монополярне електричне коло а); біполярне електричне коло б).

Електрохірургічні високочастотні апарати формують вихідний сигнал у вигляді напруги високої частоти. У високочастотних апаратах форма хвилі послідовно змінюється від безперервної низьковольтної до більш високовольтної і переривчастої (модульованої), що дозволяє змінювати ефект впливу на тканину від розтину до коагуляції. На рисунку 3 показано основні форми напруги високочастотних апаратів їх режими роботи та робочі цикли [213].

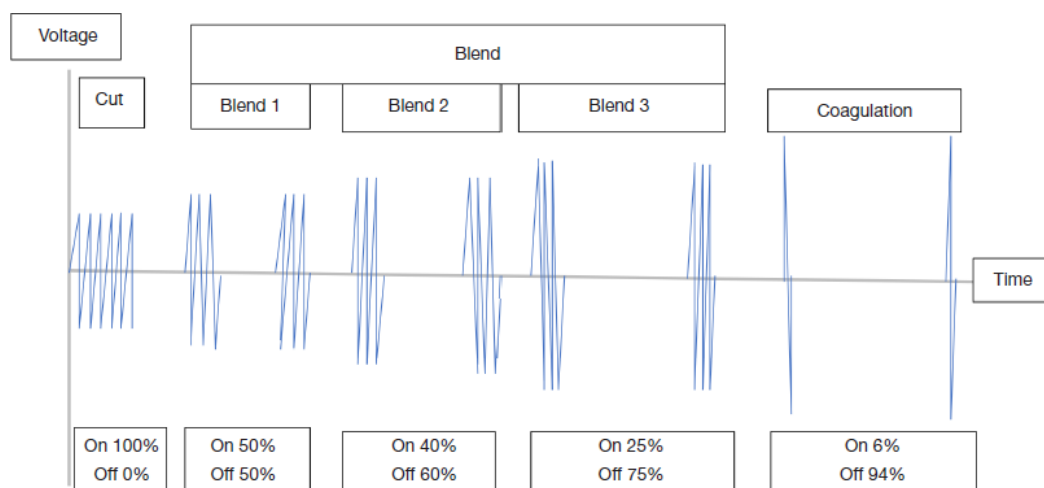


Рисунок 3. Основні форми напруги, режими роботи та робочі цикли електрохірургічних апаратів.

Ці режими характеризуються пік-фактором (відношенням амплітудного значення напруги до її середньоквадратичного значення) [214].

В таблиці 1 приведено пік фактори для різних режимів роботи та їх робочих циклів.

Таблиця 1.

Пік фактори для різних режимів роботи високочастотних апаратів.

| | Розтин | Змішаний 1 | Змішаний 2 | Змішаний 3 | Коагуляція |
|------------------------|--------|------------|------------|------------|------------|
| Увімкнено (%) | 100 | 50 | 40 | 25 | 6 |
| Вимкнено (%) | 0 | 50 | 60 | 75 | 94 |
| Пік фактор (приблизно) | 1,4 | 3 | 5 | 7 | 10 |

Розтин тканини здійснюється завдяки інтенсивному пароутворенню тканинної рідини в ділянці, що прилягає до електрода. Густина струму сягає 40кА/м^2 . Тепло, яке при цьому виділяється, призводить до коагуляції білків, у результаті густина струму досягається за рахунок малої площі контакту скальпеля з поверхнею тіла. Густина струму при коагуляції складає від 5 до 10кА/м^2 . Загальна сила струму не перевищує 1А [215].

У вітчизняній та зарубіжній літературі існує багато публікацій, присвячених технічним описам електрохірургічних високочастотних апаратів

[216 - 222]. З вищезначених робіт можна зробити висновок, що ефективність впливу високочастотного струму на біологічну тканину залежить від характеристики навантаження генератора, параметрів електричних коливань, потужності та інших факторів.

У зв'язку з цим, у різних сучасних електрохірургічних апаратах існує велика різноманітність вихідних параметрів. Численні дослідження [216, 217, 218, 219] показали, що високі показники якості коагуляції тканин визначаються раціональним вибором навантажувальної характеристики електрохірургічного апарату, що забезпечує високу стабільність нагріву тканини.

Вибір навантажувальної характеристики є визначальною залежністю вихідної потужності генератора P_G , від навантаження R_s .

$$P_G = f(R_s). \quad (1)$$

Ця характеристика має велике значення при роботі генератора з електрохірургічним інструментом, оскільки об'єм тканини, через яку проходить струм, безупинно змінюється в широких межах.

Потужність електрохірургічних високочастотних апаратів визначається номінальною величиною, під якою розуміється вихідна потужність, яка може бути передана електрохірургічним апаратом у підключене до нього активне навантаження. Величина цього навантаження у сучасних електрохірургічних високочастотних апаратах знаходиться в межах 50 – 5000 (Ом).

З урахуванням модуляції вихідної напруги, а також з урахуванням переривчастої роботи апарату, за номінальну потужність прийнято приймати усереднене значення потужності за 1с. Стандартом [223] передбачено маркування на апараті величини вихідної потужності і опору навантаження, при якій ця потужність досягається.

Номінальна потужність апарату залежить від його призначення. Виходячи з умови підвищення безпеки, вона обмежується міжнародним стандартом [223] на рівні 400 Вт. По вимогам безпеки не рекомендується застосовувати

електрохірургічні високочастотні апарати великої потужності для здійснення невеликих впливів. Цим і пояснюється той факт, що в даний час є широка номенклатура апаратів по номінальній потужності - від одиниць до сотень Ватт.

Регулювання вихідної потужності електрохірургічних генераторів здійснюється за рахунок зміни вихідної напруги та автоматичним регулюванням потужності [224, 225].

Залежності вихідних потужностей електрохірургічних генераторів, від опору навантаження показано на рисунку 4.

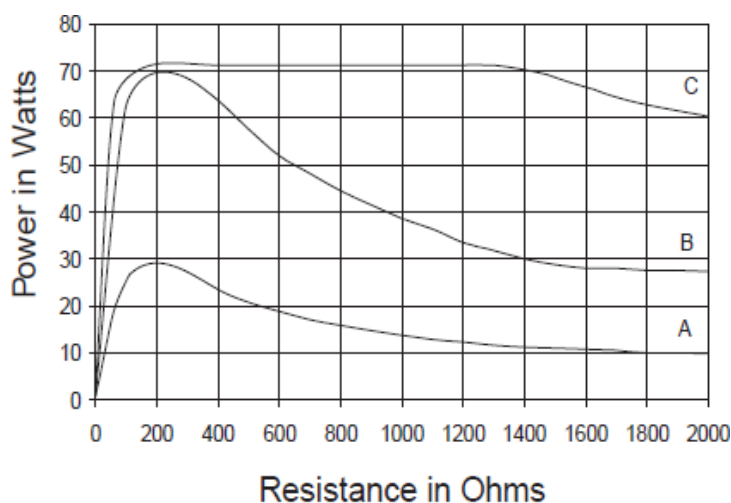


Рисунок 4. Графіки залежності вихідних потужностей електрохірургічних генераторів від опору навантаження [226].

На рисунках 4, А та В, показано графіки коли максимальна потужність генератора встановлена на рівні 30 та 70 Вт при опорі навантаження 200 Ом. В цьому випадку потужність регулюється на панелі дисплея за рахунок зміни вихідної напруги. Графік автоматичного режиму регулювання потужності, який забезпечує постійну вихідну потужність при опорі навантаження від 200 до 1400 Ом показано на рисунку 4, С.

Залежно від величини потужності високочастотного генератора, електрохірургічні апарати поділяються на декілька класів: апарати малої потужності (до 50 Вт), середньої потужності (від 50 до 200 Вт) і апарати великої потужності (від 200 Вт). Відповідно і область застосування апаратів залежить від того класу, до якого належить апарат. Тому апарати загального призначення з

найбільш широким спектром застосування, як правило, належать до класу потужних апаратів.

Виходячи зі співвідношення та рівня зазначених характеристик, одні апарати призначені для універсального застосування, а інші - для виконання цілком конкретних дій, тобто спеціалізовані апарати.

Універсальні апарати, як правило, використовуються в загальній хірургії, мають широкий набір робочих інструментів, багато режимів, більшу потужність. Це дозволяє таким апаратам здійснювати різні види електрохірургічних впливів.

Спеціалізовані апарати містять специфічні для конкретного застосування аксесуари, мають прецизійні регулювання, спеціальні навантажувальні характеристики і т.п. і використовуються тільки в певних областях хірургії. До спеціалізованих можна віднести апарати, що працюють в отоларингології, офтальмології, стоматології, нейрохірургії, серцево-судинній хірургії. Особливо слід відзначити спеціалізовану апаратуру, що працює в ендохірургії. Спектр електрохірургічних впливів в цій галузі дуже широкий - від операцій на органах черевної та грудної порожнини до процедур в урології, проктології, судинній і дитячій хірургії.

Як правило, всі спеціалізовані апарати забезпечують можливість здійснювати точно дозований вплив, що вкрай необхідно, наприклад, в нейрохірургічних операціях, при операціях з приводу відшарування сітківки ока і інш. Найбільш ефективно дозувати вплив по його результату, проте, досить об'єктивних і надійних алгоритмів і апаратних засобів на сьогодні немає.

Найбільш широко використовуються непрямі методи оцінки рівня впливу, засновані на вимірі імпедансу тканини, температури, і інш. Так, в отоларингології використовується методика радіочастотної пластики з температурним контролем. Це лікування передбачає селективну підслизову коагуляцію на рівні м'якого піднебіння і язичка. Специфікою цієї операції є контроль температури тканин за допомогою терморари, вбудованої в коагуляційну голку, що дозволяє регулювати вкладену потужність і

підтримувати таким чином температуру тканини на оптимальному для даного випадку рівні 85⁰С.

Холодноплазмова абляція заснована на формуванні в штучно створюваному рідкому середовищі області холодної плазми, в якій створюється висока концентрація іонізованих частинок. Ці частинки бомбардують навколишні молекули біологічної тканини і руйнують молекулярні зв'язки, розбиваючи молекулу на вільні радикали, які в результаті змішуються у вигляді газоподібної або рідкої субстанції і видаляються з області дії.

Класифікація існуючих методів високочастотної електрохірургії представлено на рисунку 5 [227].

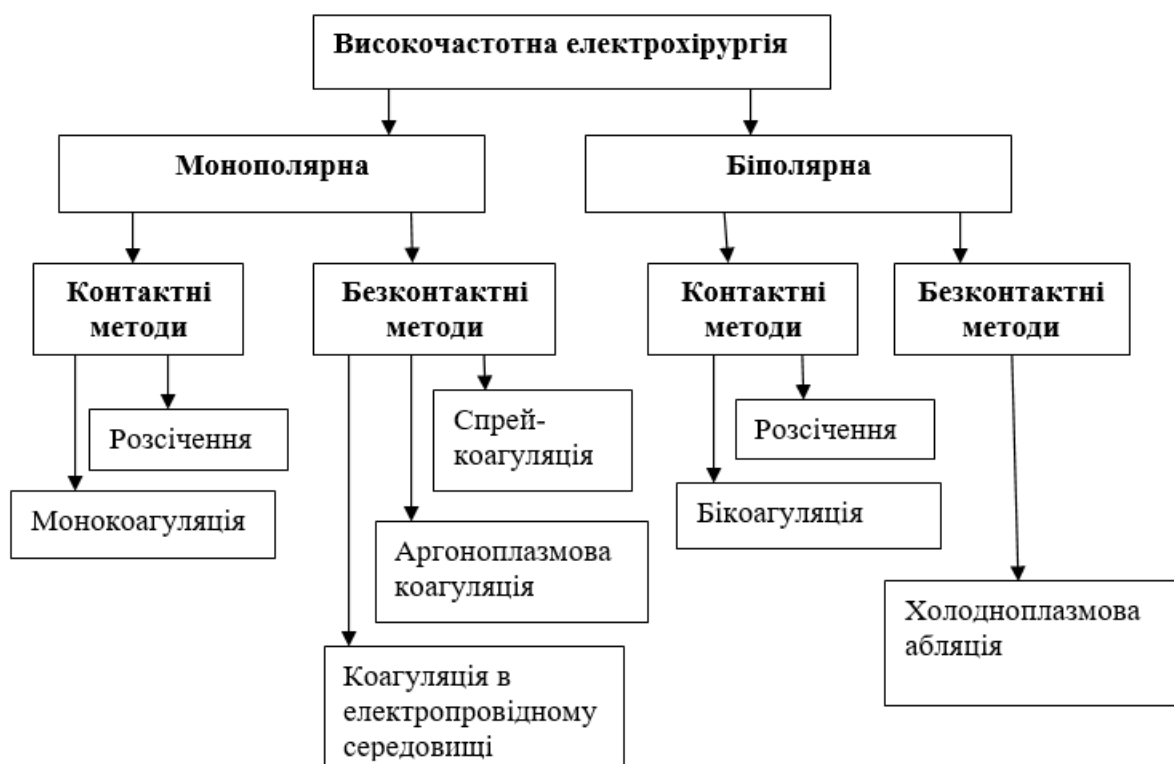


Рисунок 5. Методи високочастотної електрохірургії.

На рисунку 6 наведена класифікація електрохірургічних високочастотних (ЕХВЧ) апаратів за їх основними функціональними ознаками [227].



Рисунок 6. Класифікація ЕХВЧ - апаратів за основними функціональними ознаками.

Ідеальна навантажувальна характеристика генератора, за умови постійності температури в центрі нагріву, має досить складний вид, і реалізація

її на практиці представляє дуже важке завдання. Тому в багатьох електрохірургічних апаратах генератор має апроксимовану навантажувальну характеристику, з двома-трьома характерними ділянками. Робота генератора на тій чи іншій ділянці характеристики навантаження визначається дискретним перемиканням внутрішнього опору генератора. Так, в електрохірургічному комплексі ЕХВА-50-1, реалізовано генератор з навантажувальною характеристикою, що має три характерні ділянки. Величина внутрішнього опору генератора за результатами експериментів, проведених при коагуляції м'язових тканин кролика, прийнята: $R_{Г} = 50$ Ом, при малих опорах тканини (режим генератора напруги), $R_{Г} = 150$ Ом - для середнього опору тканини (режим генератора потужності) і $R_{Г} = 750$ Ом - для великих обсягів тканини (режим генератора струму).

У ряді розробок вживаються заходи щодо забезпечення незалежності вихідної потужності генератора від коливань напруги живлення як, наприклад, це передбачено в роботах [228, 229], де є пристрій, який реагує на коливання вихідної потужності джерела живлення і здійснює регулювання рівня потужності підсилювача.

Пропонуються генератори для високочастотної електрохірургії, в яких замість режиму стабілізації потужності передбачається режим стабілізації струму і напруги [230]. Стабілізація струму здійснюється якщо імпеданс навантаження нижче певного рівня і стабілізація напруги відбувається, якщо імпеданс навантаження перевищує це значення. На думку авторів цього винаходу, досягається стабільність режиму роботи високочастотного генератора навіть при сильних коливаннях імпедансу навантаження.

В даний час найбільш поширений спосіб формування вихідного сигналу полягає в тому, що високочастотний сигнал отримують за допомогою генератора високої частоти, посилюють підсилювачем потужності і подають на біологічний об'єкт. При цьому пік-фактор, величину напруги, а також величину потужності формують за рахунок модуляції напруги живлення підсилювача потужності (ЕХВЧ-500-4; Surgitron FFPF: Redefine Your Surgical-США; "Ефа-0201", С.

Петербург; "Політ-2" ВНИИМПом, м. Москва; Combi-HF Surgical Unit " GN 300" фірми "AESCULAR", Німеччина та ін.). Найбільш повно даний спосіб формування вихідного сигналу розкривається в електрохірургічному генераторі згідно [231].

Даний спосіб має безліч схемних рішень. Найбільш типова функціональна схема наведена на рисунку 7, де генератор високочастотних імпульсів 1 підключений на вхід підсилювача 2, вихід якого, через пристрій гальванічної розв'язки 3, зв'язаний з інструментом 4 через робочий кабель 5.

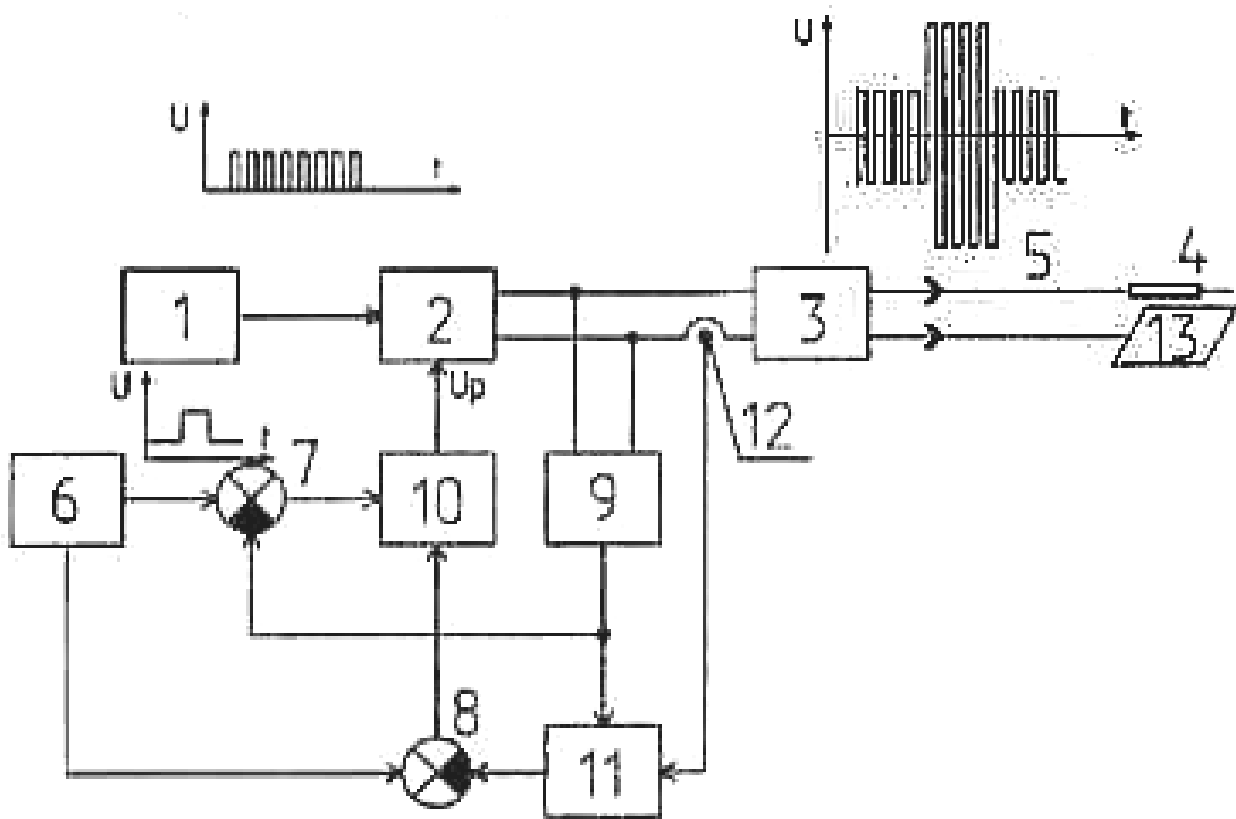


Рисунок 7. Типова функціональна схема формування вихідного сигналу за допомогою генератора високої частоти і підсилювача потужності.

При цьому, апарат забезпечений пристроєм управління 6, виходи якого підключені до вузла порівняння напруг 7 і вузла порівняння потужності 8, перший з яких пов'язаний з датчиком напруги 9 і модулятором напруги живлення 10, останній також пов'язаний з підсилювачем 2 і вузлом порівняння потужності 8, який з'єднаний з виходом обчислювача потужності 11, що в свою чергу,

з'єднаний з датчиком напруги 9 та датчиком струму 12. Крім того, пристрій гальванічної розв'язки 3 з'єднаний з пасивним електродом 13.

Апарат працює наступним чином. Генератор високочастотних імпульсів 1 генерує високу частоту, яка посилюється в підсилювачі 2 і надходить на пристрій гальванічної розв'язки 3, що зазвичай представляє собою високочастотний трансформатор, через один вихід якого високочастотний сигнал надходить на інструмент 4 (за допомогою робочого кабелю 5), а через інший вихід - на пасивний електрод 13. При цьому пристрій управління 6 виробляє сигнали задання вихідної напруги та потужності, які порівнюються у вузлах порівняння напруги 7 і потужності 8 з істинними значеннями, які надходять з датчика напруги 9 і обчислювача потужності 11, останній з яких перемножує сигнал з датчика напруги 9 з сигналом датчика струму 12. У результаті порівняння формуються сигнали управління, що надходять на модулятор напруги живлення 10, який змінює напругу живлення підсилювача 2, залежно від сигналів управління, тим самим підтримуючи задані пристроєм управління 6 величини напруги і потужності вихідного сигналу електрохірургічного високочастотного апарату.

Проте цей спосіб має і ряд суттєвих недоліків через неузгодженість характеристик кола (інструмент, парогазовий проміжок, оперована тканина), параметри якого постійно змінюються. З постійною частотою вихідного сигналу апарату, підвищується повний опір (імпеданс) цього ланцюга, що призводить до подовження часу впливу для отримання бажаного гемостазу і, в кінцевому підсумку, - до розширення зони некрозу біологічної тканини.

Оригінальне рішення запропоноване в роботі [232]. Електрохірургічний високочастотний апарат дозволяє під час хірургічного втручання постійно оцінювати структуру біотканини. На рисунку 8 представлена функціональна схема апарату.

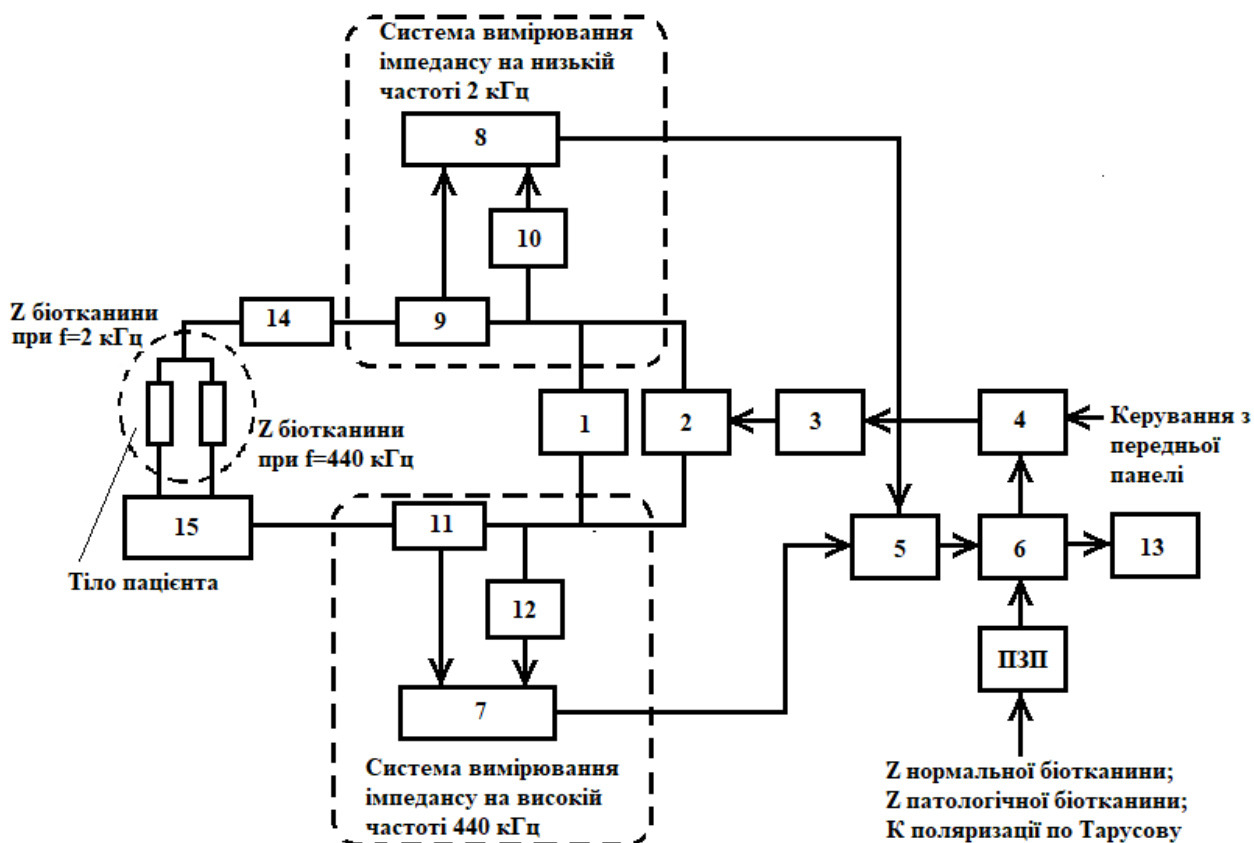


Рисунок 8. Функціональна схема апарату.

Апарат складається з генератора низької частоти (2 кГц) 1, генератора електрохірургічного впливу і тестування високої частоти 2, (частотою 440 кГц), блоку керованого джерела живлення 3, блоку управління 4, блоку обчислення коефіцієнта поляризації по Тарусову (K_n) 5, блоку порівняння і визначення рівня електрохірургічного впливу 6, блоку обчислення імпедансу на низькій частоті (2 кГц) 8, блоку обчислення імпедансу на високій частоті (440 кГц) 7, датчиків струму низької 9 і високої 11 частот, першого 10 і другого 12 датчиків напруги низької і високої частот, монітора 13, активного електроду 14, пасивного електроду 15. Генератори з'єднані з першим і другим датчиками напруги, а, через перший і другий датчики струму, підключені до входів відповідних датчиків напруги, - з активним і пасивним електродами. Виходи першого і другого датчиків струму і першого і другого датчиків напруги з'єднані відповідно з входами блоків обчислення імпедансу на низьких і високих частотах. Їх виходи підключені до входів блоку обчислення коефіцієнта

поляризації по Тарусову. Його вихід з'єднаний (через блок порівняння і визначення рівня електрохірургічного впливу) з монітором. Другий вхід блоку порівняння б пов'язаний з постійним запам'ятовуючим пристроєм (ПЗП), а другий вихід - з блоком управління.

Вихід блоку управління (через кероване джерело живлення) підключений до генератора високої частоти. Блок управління визначає рівень потужності генератора високих частот на базі обчислення параметрів деструкції біотканини в процесі розтину та коагуляції, а також визначає час включення потужності струму високої частоти, в залежності від коефіцієнта поляризації. Блок обчислення коефіцієнта поляризації по Тарусову ділить імпеданс біотканини на низькій частоті на імпеданс біотканини на високій частоті.

Імпедансний електрохірургічний апарат працює наступним чином. Генератори 1 і 2 через активний електрод і пасивний електрод виробляють відповідно, сигнали частотою 2 кГц і 440 кГц, навантаженням для яких є біотканини пацієнта. Датчики струму 9, 11 і напруги 10, 12 реєструють величину напруги і струму відповідної частоти, після чого в блоках обчислення імпедансу 7, 8 визначається імпеданс Z біоткани на частотах 2 кГц і 440 кГц. Після цього у блоці обчислення коефіцієнта поляризації відбувається розподіл імпедансів і результат цього поділу - K_p , надходить у блок порівняння і визначення рівня електрохірургічного впливу, в якому проходить порівняння K_p , виміряного, з K_p , заздалегідь введеним в ПЗУ, які визначалися попередніми дослідженнями зразків здорових і патологічних біотканин. Результат порівняння надходить на монітор і реєструється. Хірург приймає рішення про включення потрібного режиму. Цей результат порівняння надходить на блок управління. Таким чином, на виході електрохірургічного апарату, на активному електроді 14 формується необхідна потужність у відповідності з заданими характеристиками K_p у ПЗУ. Хірург, дивлячись на монітор, може визначити стан біотканини і час включення електрохірургічного впливу.

В роботі [233] для підвищення надійності управління, електрохірургічний апарат має не тільки блок імпедансного головною зворотного зв'язку, а й

декілька датчиків температури, які встановлюються в зоні проведення операції і вимірюють температуру зони коагуляції. Ці датчики підключаються до входів коригувальних каналів управління. Завдяки цьому, з'являється можливість видачі сигналу, який обмежує потужність, що підводиться до біологічної тканини незалежно від рівня імпедансу. Перший датчик температури доцільно розмістити на електроді, що знаходиться безпосередньо в зоні хірургічного втручання. Цей датчик видає сигнал каналу управління, обмежує потужність, що підводиться до тканини у разі перегріву тканини в зоні операції, незалежно від рівня імпедансу. Інші датчики температури (при необхідності) розташовують у точках тіла пацієнта, температура в яких визначає наявність або відсутність небажаних перегрівів, в тому числі, які можуть викликати післяопераційні ускладнення. На базі цих датчиків, сформовані інші коригуючі канали, що діють аналогічно. Таким чином, у апараті реалізовано новий принцип управління підводу потужності до біологічної тканини по сигналу головного зворотного зв'язку по імпедансу з коригуючим впливом по температурі.

У зв'язку з тим, що операція електрорезекції характеризується високою динамічністю зміни режимних параметрів, для підвищення якості їх регулювання блок керування виконаний по каскадній схемі з можливістю формування на виході першого каскаду заданого значення, що підводиться до електродної системи потужності, і регулювання її другим каскадом. Цей варіант виконання найбільш прийнятний.

До цього часу немає єдиної думки як по основній частоті генератора, так і по параметрам модуляції, які дають найбільший ефект при використанні електрохірургічного устаткування. Про це свідчить той факт, що електрохірургічні високочастотні апарати, розроблені фірмами різних країн (США, Франції, Японії, Німеччини, Росії, Болгарії та ін) мають робочі частоти, частоту і форму модуляції, які істотно відрізняються одні від інших.

Практика використання електрохірургічних високочастотних апаратів показала, що можливість гнучкої зміни хірургом режиму роботи приладу у ході операції, не завжди можлива. Цим і пояснюється той факт, що апарати, в яких

зміна форми високочастотної напруги здійснюється в невеликих межах або взагалі не змінюється, виявляються більш надійними і простими в експлуатації, вони мають і більш стійкий збут, незважаючи на свої обмежені можливості.

Таким чином, в даний час на світовому ринку є велика кількість електрохірургічних високочастотних апаратів, що різко відрізняються один від одного за своїми параметрами, незважаючи на те, що вони призначені для одного і того ж виду впливу. Відсутність єдності в побудові апаратів та методики їх використання, в першу чергу, пояснюється широким діапазоном фізико-хімічних властивостей тканин та індивідуальною підготовленістю хірургів. Чітке та однозначне визначення технічних вимог до електрохірургічних високочастотних апаратів можливо тільки при виявленні причинних зв'язків, що виникають при електрохірургічному впливі. У таблиці 2 наведені порівняльні характеристики сучасних електрохірургічних апаратів, а їх зовнішній вигляд представлений на рисунках 9 – 14.

Таблиця 2.

Порівняльні характеристики високочастотних хірургічних апаратів

| | Найменування апаратів | | | | | |
|---------------------------------------------------|--------------------------|----------|--------------|---------------|--------|-------|
| | ЭХВА-350М/120Б «Надія-2» | LIGASURE | ЭХВЧ - 250-6 | ERBE VIO 300D | ES 400 | Meg 1 |
| Країна – виробник | Україна | США | Росія | Германія | Польща | Іран |
| Режим коагуляції | | | | | | |
| Моно - | + | + | + | + | + | + |
| Бі - | + | + | + | + | + | + |
| Максимальна вихідна потужність, Вт | 350 | 150 | 350 | 300 | 350 | 360 |
| Частота, кГц | 440 | 470 | 440 | 350 | 440 | 410 |
| Потужність, що споживається джерелом живлення, Вт | 600 | - | 700 | - | 500 | 880 |
| Маса, кг | 3,5 | 5,9 | 8 | - | 9 | 9,8 |
| № № рисунків | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |



Рисунок 9. Високочастотний хірургічний апарат ЭХВА-350М/120Б «Надія-2».



Рисунок 10. Високочастотний хірургічний апарат LIGASURE.



Рисунок 11. Високочастотний хірургічний апарат ЭХВЧ -250-6.



Рисунок 12. Високочастотний хірургічний апарат ERBE VIO 300D.



Рисунок 13. Високочастотний хірургічний апарат EMED (ES 400).



Рисунок 14. Високочастотний хірургічний апарат MATIN (Meg 1).

Проведений огляд існуючих сучасних розробок технології та обладнання провідних зарубіжних фірм показав, що, розроблені і застосовуються різноманітні методи та обладнання для коагуляції живих тканин. При цьому, часто виникають негативні явища, пов'язані з процесом коагуляції, які призводять до перекоагуляції і омертвіння тканин.

Цих недоліків, в значній мірі, позбавлена розроблена Інститутом електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України технологія біполярного високочастотного зварювання живих м'яких тканин тварин і людини, яка

дозволяє отримувати зварні з'єднання попередньо розрізаних органів і тканин з відновленням їх структури і функцій.

Відомо [234], що зварювальні технології в свій час створили прорив в розвитку промислового виробництва. Зараз вони починають свій шлях активного застосування в електрохірургії. Досвід спільних робіт науковців Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона Національної Академії наук України (НАНУ) та працівників медичних установ України показав, що вирішення проблем з'єднання розрізів живих м'яких тканин можна вирішити з використанням зварювання. Найбільш перспективним є використання методу високочастотної (ВЧ) електрозварювальної технології.

Ідея можливості вирішення проблеми з'єднання живих м'яких тканин за допомогою електрозварювальних технологій належить академіку Б.Є. Патону. Гіпотеза механізму створення з'єднання розрізів живих тканин за допомогою ВЧ електрозварювання і шляхи її підтвердження були запропоновані академіками Б.Є. Патоном і В.К. Лебедевим.

В Інституті електрозварювання ім. Є.О. Патона НАНУ були проведені наукові роботи, в результаті яких були визначені умови створення зварного з'єднання тканини струмами високої частоти (ВЧ). Ці роботи стали основою розробки та впровадження базового зварювального процесу та обладнання. Зазвичай, до складу високочастотного зварювального комплексу входить енергетичний блок, що складається з джерела живлення (ВЧ-електрокоагулятора) з системою керування та програмним забезпеченням, та спеціально створених комплектів біполярних зварювальних медичних інструментів.

Процес з'єднання живих тканин тварин і людини нагадує контактне зварювання опором и має з цим процесом багато спільного. Для того, щоб відновлення фізіологічних функцій оперованої тканини або органу протікало достатньо швидко і не ускладнювалось різноманітними негативними явищами, термічний вплив повинен бути, з однієї сторони, мінімальним, з другої – достатнім для отримання надійного з'єднання. Цим відрізняється технологія

біполярного високочастотного зварювання живих тканин і органів від відомого процесу біполярної коагуляції [235].

Утворення зварного з'єднання базується на ефекті дозування електротермічного впливу на структуру білкових молекул. Тому визначним досягненням розробленої електрозварювальної технології є відновлення фізіологічної функції оперованих тканин. Крім того, слід відзначити принципову відмінність впливу на живу тканину процесу зварювання в порівнянні з широко застосовуваним процесом коагуляції. Останній викликає опік і омертвіння тканини в місці впливу нагрівання, у той час, як при використанні зварювальної технології досягається значно менше травмування тканин та відсутність опіків, що було підтверджено морфологічними дослідженнями.

Для того щоб відновлення фізіологічних функцій розрізаного під час операції органу протікало досить швидко і не спричиняло ускладнень, теплове вкладення повинно бути мінімальним, але достатнім для створення з'єднання. Тому вимоги до управління процесом нагрівання живих біологічних тканин підвищуються. Використання високочастотної біполярної коагуляції для відновлення функцій органів повинно бути простим для хірурга, не відволікати його увагу на настроювання апаратури і не призводити, в зв'язку з цим, до втрати часу.

В основному при високочастотному з'єднанні м'яких біологічних тканин зварюванням зводять кромки з'єднуваних шарів тканин та пропускають крізь стиснену тканину електричний струм для нагрівання її до температури, при якій відбувається інтенсивна коагуляція білка, що міститься в тканині.

Процес протікає у два етапи. Обмежене нагрівання з'єднуваних шарів тканин здійснюється напругою високої частоти, модульованою імпульсами частотою між 1 і 20 кГц, при відносній тривалості імпульсу від 10 до 50%, при чому модуляцію здійснюють як на першому етапі зварювання, так і на другому [236]. I етап (адаптація) протікає при наростаючій із нульового значення напрузі високої частоти. Швидкість наростання напруги поступово знижується (рис. 15).

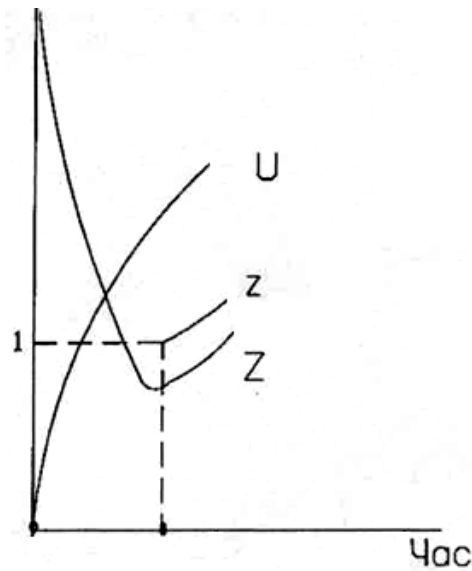


Рисунок 15. Залежності зміни напруги високої частоти U , імпедансу Z , відносного імпедансу z від часу.

Через певні малі інтервали часу проводяться виміри напруги і струму високої частоти. Діленням цих двох величин визначається поточне значення імпедансу тканини. В міру зростання напруги поточне значення імпедансу падає і потім досягає мінімального значення Z_{\min} (рис. 16).

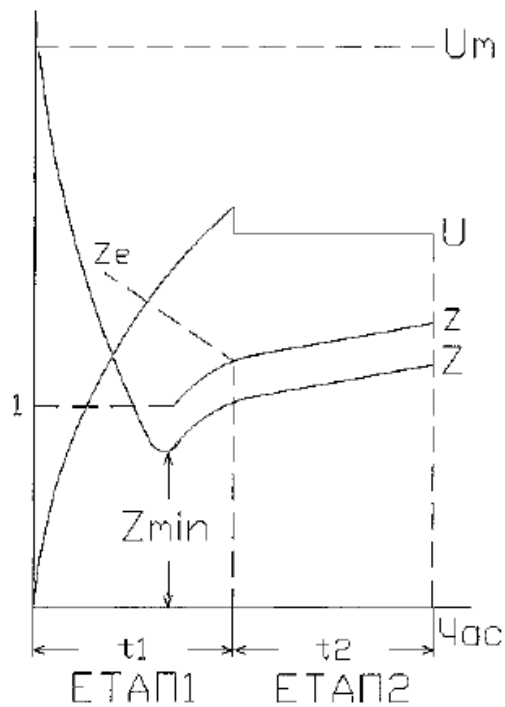


Рисунок 16. Залежності зміни напруги високої частоти U , імпедансу Z і відносного імпедансу z і значення z_e від часу.

Моніторинг значення імпедансу дозволяє виявити мінімальне його значення. Це значення імпедансу запам'ятовується і із цього ж моменту часу використовується для визначення значення відносного імпедансу шляхом ділення поточного його значення на мінімальне $z=Z/Z_{\min}$.

Зміна знаку похідної імпедансу за часом dZ/dt з негативного на позитивний викликана початком процесу коагуляції білка. Таким чином, система автоматичного управління знаходить напругу, при якій можливе утворення з'єднання.

Відносний імпеданс зростає, що свідчить про підвищення ступеня коагуляції тканини. Для переходу від першої стадії процесу зварювання, яка характеризується поступовим підйомом напруги до другої стадії процесу зварювання в умовах природної флуктуації імпедансу, першу стадію процесу завершують при відносному імпедансі z_e в межах від 1,5 до 1.

II етап (формування з'єднання) починається зі зниження напруги на 0...30% (рис.16, час t_1).

На рисунку 13 напруга на тканині зберігається незмінною до кінця зварювання. Час другого етапу t_2 встановлюється автоматично пропорційно часу першого етапу, тобто

$$t_2=a*t_1, \quad (2)$$

де a - коефіцієнт.

Описаний алгоритм працездатний при сприятливому сполученні визначальних його величин і коефіцієнтів. Описана послідовність маніпуляцій і особливостей системи живлення була відтворена на відповідному устаткуванні, спочатку перевірена при загальнохірургічних операціях на свинях і, після одержання позитивних результатів проходила іспит в Центральному шпиталі Служби безпеки України у відділеннях хірургії і гінекології, а потім була прийнята для практичного використання.

Електрохірургічна зварювальна технологія знаходить широке застосування, як у випадку посттравматичних операцій (при наявності здорової, але травмованої тканини), так і при хронічних захворюваннях, коли необхідна

пластика або реконструювання органів після видалення уражених хворобою ділянок тканини [237-246].

Можна відзначити такі основні переваги високочастотного зварювання в порівнянні з традиційними методами з'єднання розрізів живих тканин: відсутність розвитку запальної інфекції в рані; відсутність загрози розповсюдження інфекції з полів органів (кишечника, шлунку), що має місце при використанні шовних матеріалів; відсутність загрози стенозування анастомозів внаслідок розвитку грубих рубцевих тканин у віддаленому післяопераційному періоді.

Застосування зварювальної технології забезпечує спрощення техніки виконання хірургічних операцій: досягається бездимна технологія, що позитивно позначається на здоров'ї хірурга, особливо при роботі з інфікованими пацієнтами; зменшується крововтрата; скорочується як тривалість операції так і тривалість відновлювального періоду; зменшується витрата на лікарські препарати, у тому числі, на наркотичні засоби.

Все вищезгадане дозволяє констатувати, що електрозварювальна технологія є новим кроком у розвитку електрохірургії живих тканин.

SECTION 3. PHARMACY

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3.3.1

3.1 Some aspects of the production technology of medicinal products in the form of suppositories

Unlike conventional inert pharmacological media, the base for suppositories at different stages of production and distribution of the drug must perform various additional functions. Therefore, a successful choice of foundation should be based on the requirements outlined below. At various stages of suppository development, the inertness characteristics of the base determine the relative success or failure of the final pharmacological agent [249, 250].

Production process. Descent (shrinkage). A slight slope of the substrate during curing and solidification is a desirable property because it facilitates separation from the mold.

Inertia. It is clear that the base should not enter into chemical reactions with the active ingredients.

Assertion. It is necessary to choose the optimal time interval between melting and solidification, because too fast solidification of the melt will create difficulties in feeding the mixture into the molds, and too slow - will reduce production productivity.

Viscosity. If the viscosity is insufficient, the dispersed components of the mixture will precipitate, which will worsen the uniformity of the distribution of the active substance in the final pharmaceutical preparation.

Storage process. Microbiological purity. Contamination by bacteria and fungi can be minimized by properly selecting a non-nutritive base with a minimum water content.

Softening. The formulation of the suppository should be selected in such a way as to exclude the possibility of its softening or melting under the expected conditions of storage and transportation.

Stability. The materials selected for the manufacture of the suppository should not oxidize under the influence of air, humidity or light.

The absorption process. Release The correct choice of the base ensures optimal delivery of the dispersed active substance to the desired target in the body.

Portability. A ready-to-use suppository should have minimal (or no) toxicity and should not cause irritation.

According to the composition of the base, suppositories are divided into three categories: natural, synthetic and "semi-synthetic" [251, 252].

Natural bases. Today, almost all natural bases for suppositories are made from cocoa butter, which consists of a mixture of triglycerides of saturated and unsaturated fatty acids, obtained from roasted cocoa fruits *Theobroma cacao* Linn [253]. About 97% of fatty acids are unsaturated, mainly oleic (mainly oleopalmitostearic - more than 50%) and oleodistearic (about 25%) acids. Since cocoa butter contains only triglycerides, it does not have a hydroxyl number, and the presence of ethylene bonds causes an iodine number of about 35.

Benefits. Cocoa butter is well tolerated by patients. This filler, when melted, provides a quick release of the active substance dispersed in it. This basis is widely used and has accumulated a long experience of its safe use.

Disadvantages. Cocoa butter does not mix with human body fluids. This prevents the release of lipophilic substances from suppositories based on cocoa butter. In addition, cocoa butter has a fairly high tendency to oxidation due to the content of up to 3% of unsaturated fatty acids, which leads to the possibility of the base becoming bitter. Due to the low curing temperature, the active ingredient may precipitate. When using active ingredients in the form of a suspension, it is not possible to achieve homogeneity of the suppository due to the polymorphism inherent in certain components of cocoa butter, which can cause changes in the crystal structure over time. Since different crystalline forms have different melting points, this affects the hardening process and increases the risk of precipitation of the active substance.

Synthetic bases. Due to the shortcomings of cocoa butter, new bases with improved characteristics were developed. Derived generally from petrochemical derivatives of fractionated fatty alcohols, synthetic bases do not have many of the disadvantages of all-natural bases. The main advantage of this group of bases is the

content of mixtures of polyethylene glycols (PEG), the melting point of which exceeds the internal temperature of the human body.

Benefits. In these bases, the release of active substances is a function of dissolution rather than melting of the base. This makes it possible to effectively solve the problems of production, transportation and storage arising in the temperature range of the surrounding environment.

Disadvantages. The higher range of melting temperatures of these bases must be taken into account when choosing the heat-sensitive active substances of the suppository.

Another problem with synthetic bases is the potential effect of delaying the release of active pharmaceutical ingredients. This effect is especially pronounced in the case of a high content of PEG with a high molecular weight, which can cause the accumulation of medicinal substances. Since the release properties of the medicinal substance are determined by the dissolution of the base, additional measures are necessary for the proper release of the active ingredient from the base. So, before the introduction of such suppositories, it is sometimes recommended to moisten with water [254, 255]. This also applies to the ability of such bases to cause local irritation. In fact, one of the main reasons for rejecting PEG-based suppositories is their inherent risk of traumatizing sensitive tissue.

Semi-synthetic bases. These auxiliary substances are made from vegetable fats and oils that undergo chemical modification during the production process. These reactions make it possible to obtain at the output products with controlled characteristics, which are required for the manufacture of suppositories. The relative water-oil solubility makes it possible to create substances with melting temperature ranges that precisely meet specific requirements. Examples of semi-synthetic suppository bases include Novata, Suppocire, Wecobee and Witepsol.

Benefits. The production of semi-synthetic suppository bases by transesterification ensures the preservation of a greater number of short and medium-chain fatty acids (for example, from C 6 to C 10, which at ambient temperatures are usually in a liquid state) than with esterification, which makes the final product more

elastic. This facilitates production (since the suppository is soft and after production is not prone to cracking), but perhaps a more important advantage is their ease of use and more careful adherence by patients to therapeutic prescriptions. Also, the advantage of such bases is their better stability due to a significant weakening of the phenomenon of hardening after production. Also, the bases made by transesterification of vegetable fats and oils have a lower irritant potential (chemical) and the ability to damage (mechanical) the sensitive mucous membrane.

Disadvantages. As in the case of cocoa butter, the active ingredients are released when the base melts. Therefore, a very low melting point is required, which necessitates precautions against damage to the final product during transportation and storage [256].

Hydrogels are macromolecular structures that do not dissolve in water, but swell. The swelling of hydrogels, that is, the absorption of water, occurs due to the presence of hydrophilic functional groups in the polymer structure. The insolubility of hydrogels in water is the result of crosslinks between neighboring macromolecules. The use of a hydrogel matrix for the production of drug delivery means consists of its dispersion in the matrix and subsequent drying of the system with simultaneous fixation of the medicinal substance. After the drug on such a basis enters the aqueous medium, the hydrogel swells and the diffusion of the medicinal substance from the macromolecular structure begins. The speed and degree of release of the medicinal substance from the hydrogel matrices are determined by the dynamic processes of water migration to the matrix and the diffusion of the medicinal substance from the swollen matrix. Although the industry has not yet produced drug delivery systems based on hydrogels in the form of suppositories or other similar forms, intensive research in this direction is ongoing. It is a very attractive opportunity for manufacturers to obtain a basis for controlled drug delivery based on hydrogel matrices due to the ability of hydrogels to bioadhesion and retention at the site of administration [257].

Selection criteria. In order to choose the most suitable base for the drug, an assessment of the physicochemical characteristics of the fillers is necessary. These parameters affect the chemical stability of the finished drug, as well as the release from

the base and subsequent bioavailability of the active substance. The most important values are the melting point, the iodine number and the hydroxyl number (for hydrophobic bases). These evaluations and measurements are widely used in the pharmaceutical industry for a wide range of applications, so their discussion will be limited to those aspects relevant to the choice of suppository base [258].

Range of melting temperatures. Melting point specifications for suppository bases (especially fatty ones) do not specify a single melting point value, but a range of temperatures. This practice is due not to a control error, but to the presence of a temperature range of transitions between stable and unstable forms or polymorphism. When choosing a base based on the melting point, it is necessary to consider that the temperature range proposed by the manufacturer should provide flexibility in working with this active ingredient and meet specific therapeutic requirements.

Iodine number. For certain LFs, the main problem can be rancidity (oxidation) of the base of the suppository. To avoid these problems, bases with iodine number less than 3 are widely used.

Hydroxyl number. The hydroxyl number depends on the content of mono- and diglycerides in a certain substance, and this number shows the relative rate of crystallization. In general, a lower hydroxyl number allows to increase the speed of suppository production. In addition, materials with a lower hydroxyl number provide better stability of active substances that are sensitive to the presence of a hydroxyl group.

Ratio of components. In addition to the correct choice of fillers, it is necessary to establish their proper ratio. In general, it is advisable to use a higher excipient/active agent ratio because it improves the dispersion of the active ingredient in the suppository and facilitates the release of the active ingredient after administration of the suppository.

Selection of excipients. The addition of individual auxiliary materials makes it possible to significantly improve various aspects of the development and production of suppositories. With the help of the correct selection of these substances, it is possible to increase the homogeneity of the final preparation, increase the dissolution of active

substances in a particular base, facilitate the performance of various technological operations, increase the speed and productivity of production, and so on. In general, auxiliary substances are selected to solve the following tasks [259]:

Facilitating the joining of powder components. A high content of active ingredients in powder form can negatively affect the integrity of the suppository, cause an excessive increase in the viscosity of the melt, which in turn will make it difficult to pour the mass into forms. There are a large number of agents that can help in this situation, some of which are included in the base itself.

Increase in hydrophilicity. The use of excipients affecting hydrophilicity requires caution. The addition of some substances (including those listed below) facilitates the dissolution of the drug in the rectum. However, these substances can negatively affect the absorption of the active substance. In general, when used in low concentrations, these substances enhance absorption, and at high levels - weaken it. And finally, one more warning: some researchers believe that these substances can cause local irritation. Examples of such excipients:

Anionic surfactants (surfactants) - bile salts, calcium oleate, cetyl stearyl alcohol plus 10% sodium alkyl sulfate, sodium dioctyl sulfosuccinate, sodium lauryl sulfate (1%), sodium stearate (1%), and triethanolamine stearate (3% - 5%).

Nonionic and amphoteric surfactants. Esters of sorbitol and fatty acids (Span Arlacel), ethoxylated esters of sorbitol and fatty acids (Tween), ethoxylated ethers and ethers (polyethylene glycol 400 myristate, polyethylene glycol 400 stearate, polyethylene glycol esters of fatty alcohols).

Incomplete glycerides. Mono- and diglycerides (Atmul 84, glycerol monostearate and glycerol monooleate, mono- and diglycerides of stearic and palmitic acids).

To improve viscosity. Viscosity control during solidification of the molten suppository is very important in cases where it is necessary to prevent precipitation. Although cocoa butter is mainly used in these circumstances, viscosity-increasing materials on semi-synthetic bases are also of practical value. In addition to improving

viscosity, these bases also alter the melting range and lower melting point in the desired direction.

Fatty acids and their derivatives. Aluminum monostearate, glycerol monostearate, stearic acid.

Fatty alcohols. Cetyl, myristyl and stearyl alcohols.

Inert powders. Bentonite, colloidal silicon dioxide.

To change the melting point. Sometimes it is required to change the melting point of the suppository mass to facilitate production and to obtain the desired properties of the final drug. In addition, certain active ingredients, such as procaine base, phenols, chloral, and essential oils, lower the melting point to a point where the risk of damage to the drug during storage and transportation increases significantly. Therefore, melting point modulators are used, especially in recipes based on cocoa butter. However, the melting temperature modulators themselves can also cause certain difficulties, which requires caution in their use. In particular, the crystallinity of most of the substances listed below is very different from the crystallinity of glycerides, which are often included in suppositories, and this can contribute to the appearance of defects on the surface of the final suppositories. At the same time, the effectiveness of these materials may depend on their quantity in the composition of the drug. Therefore, in cases where it is necessary to adjust the melting point of the base, often the simplest solution is to use a semi-synthetic base with the desired melting point.

To change the melting point, the following auxiliary substances are used: fatty acids and their derivatives (glycerol stearate and stearic acid), fatty alcohols (cetyl alcohol and cetylstearyl alcohol), hydrocarbons (paraffin) and wax (beeswax or carnauba).

To increase mechanical strength. Fragility of suppositories is a common problem with synthetic bases (cocoa butter and semi-synthetic bases are less fragile and therefore less likely to crumble and irritate the rectal mucosa with solid particles). To solve this problem, various special agents are added to synthetic bases, in particular: polysorbates, castor oil, monoglycerides of fatty acids, glycerin or propylene glycol.

Improving appearance. Although generally discouraged, dyes may be added to suppository bases for a number of purposes. They can be used both for psychological reasons (to mask an unpleasant appearance or to obtain a placebo identical to the active drug), and for practical purposes (for example, to ensure the same color of a batch of products). Color coding of various drugs is often required, especially in hospital pharmacies, also dyes make it possible to hide manufacturing defects, such as crystallization or separation on the surface of the drug. Water-soluble, fat-soluble and insoluble dyes can be used for coloring suppositories.

To prevent schedule. If the suppository contains plant materials or moisture (which is more common), antimicrobial and antifungal agents become especially important. For aqueous solutions with a pH of less than 6, sorbic acid or its salts are used. Parahydroxybenzoates or sodium salts are used to reduce pH. However, the potential ability of these materials to cause rectal irritation should be considered.

Antioxidants such as butylated hydroxytoluene and butylated hydroxyanisole can be successfully used to increase shelf life by solving the rancidity problem inherent in cocoa butter-based formulations.

To adjust suction. If the drug is characterized by poor absorption, sometimes agents are used to correct the absorption of the active substance. To increase the bioavailability of the active ingredients of suppositories, many such activators are offered today (and even more new such substances are still being researched) [260].

Before starting a discussion on the production of suppositories, it is necessary to consider what polymorphism actually is. In general, for all fat-based fillers, polymorphism is a characteristic of materials existing in different crystalline states and a function of the natural aging process. Therefore, this issue must be considered and evaluated at the stage of developing the suppository formulation. Semi-synthetic and natural glycerides show complex thermal behavior. This behavior is determined by the characteristics of each glyceride component of the mixture with, usually, a relatively large amount of glycerides in the composition of the mixture. In general, these changes are manifested by an increase in the melting point during storage of the material. Such

an increase in the melting temperature is more intense at a higher storage temperature and can reach a value when the suppository is completely softened. At this temperature value, the drug can be considered as having undergone "factory processing". After that, the process of changes begins again, as in newly produced drugs. Such growth is more intense at a higher initial melting time of the base.

In addition to an increase in the melting temperature during aging, an increase in the hardness of the suppository mass may also occur. It is believed that this effect is the result of several factors, which in some cases can be prevented by the addition of certain excipients, such as soy lecithin. These phenomena are the result of changes in the fatty materials included in the composition of the suppository during the transition from an unstable to a stable crystalline form. The speed of this process is a direct function of the temperature of the material after production; the higher the storage temperature (and, accordingly, the closer it is to the melting point), the faster the transformation rate will be.

The goal of any production process is to obtain a stable final product. In this case, this goal is achieved by accelerating the rate of polymorphic transformation by storing suppositories at a temperature approximately 3 °C lower than the theoretical melting temperature. This process of accelerated aging, or as it is now called "hardening", is an important step in the production of this dosage form, and it requires a non-destructive measurement of the melting temperature (for example, by the P-tube method). The polymorphism can also cause numerous production defects, the most prominent of which are fatty plaque and whitishness. Fatty plaque appears as clouding of the surface of the suppository, and examination under a microscope shows the release of fatty acid chains.

Measurement of changes in melting point during storage allows for assessment of the effect of active ingredients on the base. This effect, depending on the relative solubility (or insolubility) of the active substances in the base, can strengthen or weaken polymorphic changes [261].

Theoretical bases of suppository production. It is clear that in order to achieve maximum efficiency and productivity of suppository production, maximum efforts are

made to avoid all possible obstacles. With a proper understanding of certain physical principles of production, most potential problems can be at least minimized. Processes that are extremely important for the production of suppositories are melting, mixing or sequential addition of components, feeding the molten mass and solidification [262].

Melting. In general, the production of suppositories requires the melting of most, if not all, components of the formulation. The equation for the rate of melting of a solid material in contact with the same material in a molten state can be obtained by simultaneously considering the heat transfer and mass values in a two-phase system. The change in size or linear size and, accordingly, the change in the cube root of the mass of a solid material of a given geometric shape during a steady state of melting, has a linear dependence on time. So:

$$L = -m \Theta + L_0; \quad (1)$$

and

$$W^{1/3} = -m' \Theta + W_0^{1/3}; \quad (1)$$

where: W_0 i L_0 – is the initial mass and size of the solid;

Θ – respectively, is time;

m i m' – this is the value of the slope of the linear equations.

Let's extend this equation to the case of melting a certain number of particles N , and denote the total mass and area of the particles by W and A , respectively:

$$W = NpbL^3; \quad (3)$$

and

$$A = NeL^2; \quad (4)$$

where: ρ - is the density [g cm^{-3}];

b – is the ratio of the shape to the volume;

e – shape factor relative to area.

then:

$$[W/N]^{1/3} = -me + [W_0/N]^{1/3}; \quad (5)$$

When the substance is completely melted, W and L are equal to zero, which makes it possible to calculate the melting time using the two equations given above.

The heat flow q in the tank with a stirrer will mainly depend on the heat transfer coefficient U , the heat transfer area A , and the temperature difference ($\Theta_0 - \Theta_i$) between the melt and the heat carrier, i.e. the liquid layer that is in direct contact with the heat transfer surface:

$$q = UA(\Theta_0 - \Theta_i); \quad (6)$$

The heat transfer coefficient depends on the geometric and technological parameters. The heat transfer area (A) of contact with the melt depends on the geometry and the heat transfer surface. The temperature difference is mainly controlled by the corresponding operating modes. The heat transfer coefficient U can be described in terms of three heat transfer processes: the first is the coefficient of the middle layer, h_i , which describes the efficiency of heat transfer through the melt layer from the melting surface of the tank or reactor wall; the second - describes the state of heat transfer through the walls; and the third - reflects the efficiency of heat transfer from the outer wall of the tank. The coefficient of the middle layer, h_i , covers the convective and heat conduction effects in the melt directly contacting the heat transfer surface.

In fact, the temperature distribution in the reservoir is a function of relative thermal conductivity and momentum. Given the need for significant processing times in large-batch production, mass production is associated with additional challenges due to time-dependent temperature transformations of the molecular structure. If we take into account the problems associated with the different chemical and physical composition of bases produced by industry, the presence of polymorphs, different degrees of crystallinity, polytypism, wide and narrow ranges of molecular weights, as well as the mutual influence of time and temperature effects, it is clear that the problems of mass production there could be many more suppositories.

Mixing or sequential addition of components. The task of the process of mixing or sequential addition of components is to obtain a homogeneous mixture and maintain it in a homogeneous state. Non-Newtonian systems are quite problematic, which is connected, in particular, with ensuring uniformity of mixing in the tank, especially in the presence of solid materials. The intensity of shaking and the speed of rotation of the blades to ensure complete homogeneity throughout the volume of the tank, as well as the completeness of the "bottom suspension" of the entire mixture increases exponentially with the viscosity of the suppository melt. However, if at too high a stirring speed during mixing or sequential addition of components, churning or bubbling occurs, incomplete mixing or air entrapment can cause melt inhomogeneity, reducing oxidative stability.

For the same melt viscosity, buckling occurs more often in large tanks than in small ones. The higher the viscosity of the melt, the less prone to spalling or bubbling. Also, upwelling and bubbling occur more often in tanks without baffles than in baffled tanks. Since in factories where experimental batches of products are manufactured, equipment without partitions is mainly used, for the mass production of suppositories, it may be necessary to install partitions in the tanks to ensure the homogeneity of the mixture and minimal air entrainment. The presence of solid particles in the melt can also significantly complicate the matter. For a turbine blade, the homogeneity of the suspension is described by the ratio:

$$(D/T)^{1.5}; \quad (7)$$

where: D - is the blade diameter;

T - is the diameter of the tank.

Therefore, the larger the relative sizes of the blades, the better the production results [263]. After analyzing the features of the mass production of products from viscoplastic plastics, a reliable correlation was established with the blade tip speed, blade diameter, and flow rate.

Other complications may arise due to centrifugal effects near the stirrer blade and the complexity of the types of flow caused by the blade, due to which the blade

"does not notice" the viscosity and density of the melt in the immediate vicinity. In addition, insufficient homogeneity can lead to increased temperature fluctuations, which beyond a certain limit can cause changes in density and composition: mass production simulations and evaluations that do not take into account changes during processing or holding time can give unreliable results [264].

Supply of molten mass. The issue of supplying the molten mass of the suppository from the mixing or storage tanks to the filling line or to the injector, or from the injector to the mold, becomes especially difficult for non-Newtonian melts. In some cases, engineers need to determine the optimal size of pipelines for a given flow in accordance with fluid requirements.

It should be taken into account that the presence of suspended solid particles (LR or suppository base) can significantly complicate the rheological behavior and transport properties of the melt of the suppository mass. This is due to interactions both between the particles themselves and between the particles and the melt.

Also, when considering the mass production of suppositories, it is worth paying attention to practicality - if the rheological behavior of melts is similar to viscoplastic bodies or non-Newtonian fluids, the risk of uneven distribution increases, and this will require maintaining different temperatures in capillaries, nozzles and pipelines [265, 266].

Assertion. Recently, specialists generally studied the negative aspects of cocoa butter polymorphism: when heated to a temperature of about 40°C, all polymorphic forms of this substance melt.

Upon rapid cooling of melts of suppositories in molds to a temperature below 15 °C, crystallization occurs in the γ form. When the form is gradually heated to room temperature, a sequential transformation of the γ polymorph into the α form begins with 22 °C, then in the β' form with with the melting point 28 °C and into the finally stable β form with with the melting point 34.5 °C. The suppositories obtained in this way consist of an unstable mixture of polymorphs that melt at room temperature. With slower cooling of the melt, the formed polymorph γ turns into a stable β form and a material stable at room temperature is formed. This classic example of the importance

of polymorphism for fat-based suppositories is a clear demonstration of the effect of not only temperature but also cooling rate on crystallization form.

Formal analysis of the solidification process begins with the study of heat transfer from the flow to the surface of the solid. The rate of heat flow along the liquid-solid interface depends on the temperature difference between the two phases and the contact area:

$$q = -hA\Delta; \quad (8)$$

where: q – is the heat transfer rate along the contact area A ;

Δ – is the temperature difference between the two phases;

h – is the proportionality coefficient, which corresponds to the heat transfer coefficient.

This equation is also called Newton's law of cooling. It is necessary to determine in advance the requirements for suppository recipes, regarding the time, temperature and speed of hardening. Modeling the temperature distribution in the cavities of the molds for non-Newtonian fluids makes it possible to state that such assessments are expedient to perform during mass production [267].

In recent years, domestic manufacturers in Ukraine have been gradually losing many segments of the domestic goods market, which is associated with significant structural deformations in the national economy and the low competitiveness of enterprises in the conditions of an open economy. The imbalance of demand, the high cost of drug production, its relatively low technological level and outdated infrastructure cause a persistent tendency to exceed the volume of imports of goods compared to their exports.

3.2 Аналіз іміджу та основних характеристик провідних світових виробників лікарських засобів

В умовах жорсткої ринкової конкуренції між фармацевтичними підприємствами, які пропонують ідентичні товари та послуги, загострюються питання завоювання ринку збуту та приваблення потенційного клієнта. Форми та методи боротьби приймають найрізноманітніші відтінки, що обумовлює необхідність отримання та утримання таких чинників успіхів, які тривалий час будуть створювати конкурентні переваги на світовому ринку. Одним з основних інструментів покращення становища на ринку є позитивний імідж підприємства, який вирізняє його серед аналогічних за видом діяльності підприємств, підсилює ринкові позиції, збільшує ринкову вартість компанії, розширює коло постійних споживачів. Позитивний імідж організації та її продуктів стає ключовим фактором успіху. В умовах розвитку міжнародної торгівлі та посилення конкуренції на міжнародних ринках товарів та послуг зростає роль формування іміджу підприємства на зовнішніх ринках як перспективного розвитку зовнішньоекономічної діяльності. Незалежно від бажань як самого підприємства, так і фахівців зі в'язків із громадськістю, імідж – це об'єктивний фактор, що відіграє істотну роль в оцінці конкурентоспроможності підприємства і недостатня увага до його формування та підтримання істотно звужує можливості. Процес формування іміджу підприємства – це складний процес, який потребує максимальної уваги та зусиль. Важливою умовою створення іміджу є чітке розуміння керівника і персоналу підприємства у необхідній значимості створення іміджу. Сильний імідж організації і її товарів говорить про унікальні ділові здібності (спеціальні навички, уміння), які дозволяють підвищувати пропоновану споживачам цінність товарів і послуг. Саме тому нами було вивчено основні економічні характеристики провідних світових виробників ліків.

Фармацевтична галузь останні десятки років стрімко розвивається, в комплексі з процесами глобалізації це дозволяє краще забезпечувати населення

ліками та, відповідно, поліпшувати якість та збільшувати тривалість життя. У зв'язку з таким розвитком, з'являється багато нових фармацевтичних компаній, завдяки публічності є змога відстежувати їх розвиток. Опираючись на відкриті дані, можна сформуванати списки найуспішніших компаній та дослідити їх діяльність. Одним з основних завдань виробників лікарських засобів (ЛЗ) є безпосередньо виготовлення препаратів, проте не менш важливим є розробка нових оригінальних засобів. Це є вигідним як і для споживачів, адже постійно з'являються нові хвороби, на які потрібно реагувати та чимось лікувати (пандемія Covid-19 яскравий цьому приклад), так і для виробників, тому що хоч запуск нового продукту потребує велику кількість ресурсів, потім він приносить великі прибутки. Відповідно, одним з критеріїв оцінки успішності фармацевтичних компаній є кількість оригінальних препаратів у їхньому портфоліо. Станом на січень 2022 року провідними світовими фармацевтичними компаніями за кількістю оригінальних препаратів стали наступні компанії рис. 1. [268].

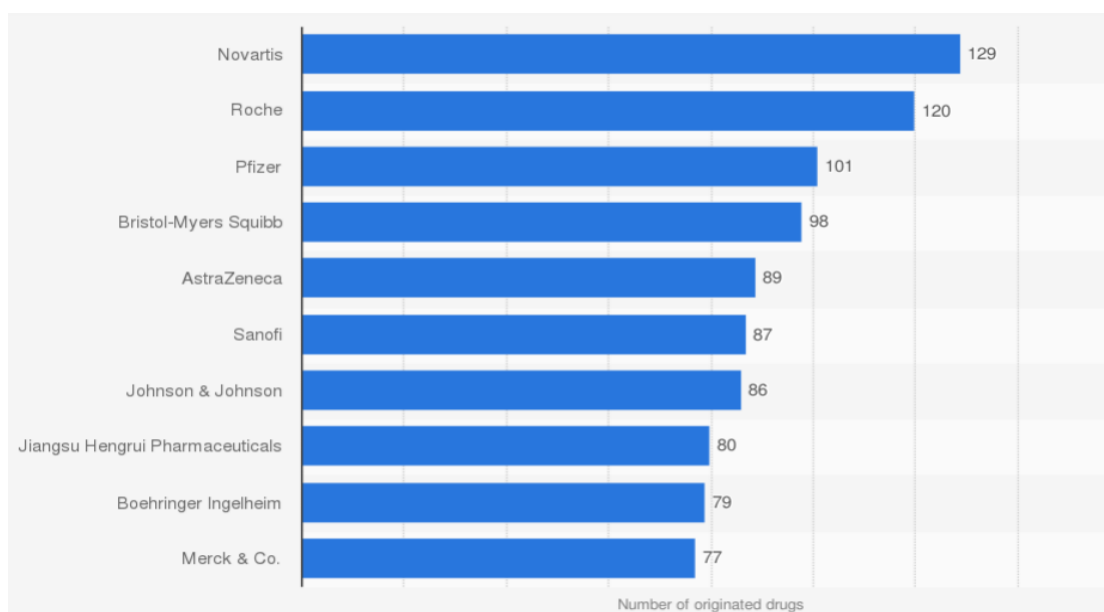


Рис. 1. Провідні фармацевтичні компанії світу за кількістю оригінальних препаратів станом на 2022 рік.

Ще одним критерієм, за яким визначають успішність та перспективність компанії є її прибуток. Цей параметр не лише інформує скільки заробив фармацевтичний виробник, але й дає уявлення який ресурс він може вкласти в

розвиток справи. Найбільш прибутковими продуктами світових фармацевтичних компаній у 2021 році стали препарати представлені на рис. 2. [269].

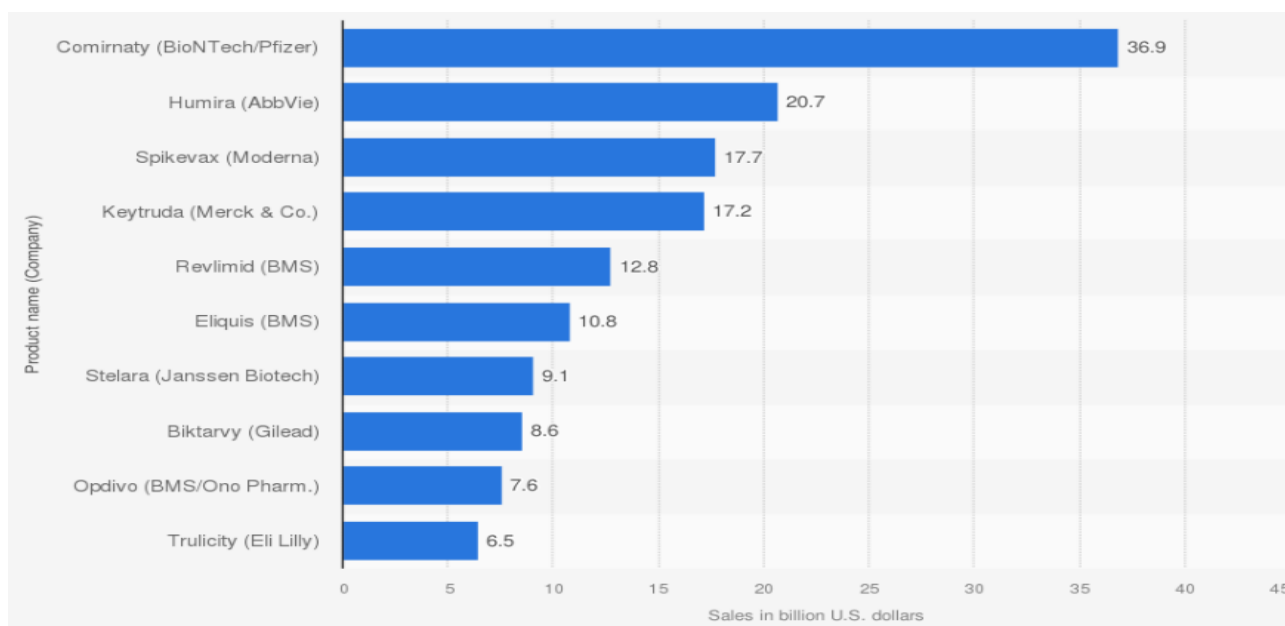


Рис. 2. Фармацевтичні продукти-лідери за обсягом продажів у світі за 2021 рік.

На основі прогнозованих продажів на 2022 рік у рейтингу світових фармацевтичних компаній будуть наступні компанії на рис. 3. [270].

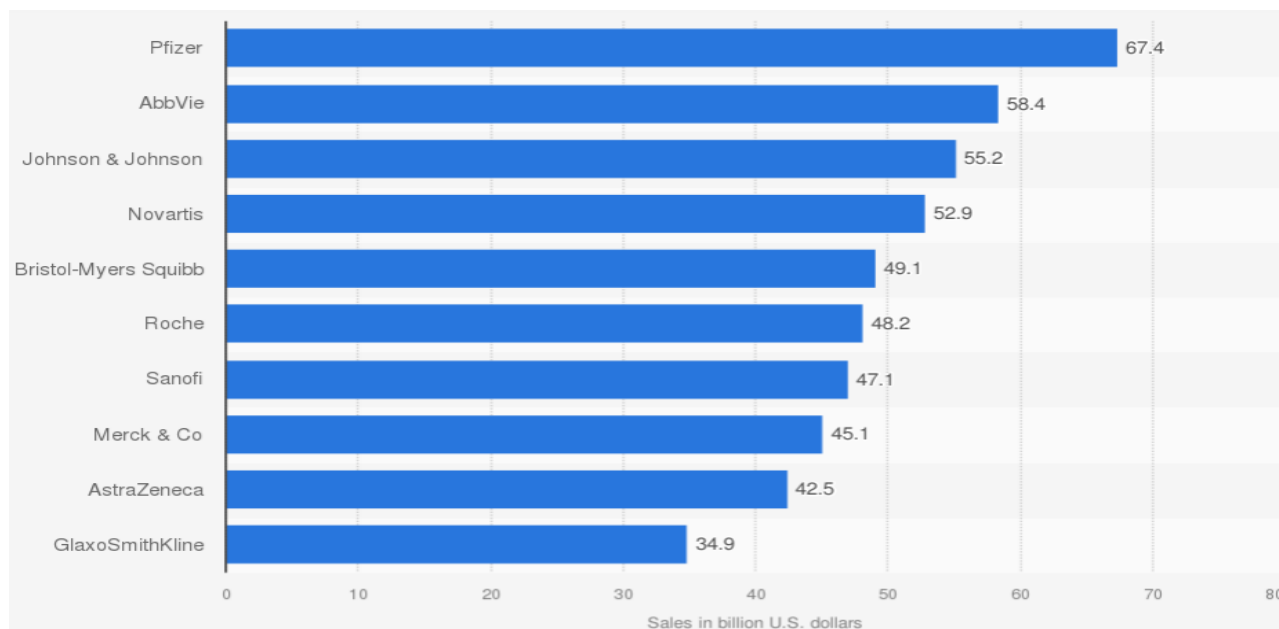


Рис. 3. Провідні фармацевтичні компанії світу на основі прогнозованих продажів на 2022 рік.

Відповідно, проведений аналіз дозволив нам обрати для дослідження наступні фармацевтичні компанії: Pfizer, Johnson & Johnson, Roche, Novartis, Abbvie, Merck & Co.

3.2.1 Компанія PFIZER

3.2.1.1 Історія компанії

Історія компанії PFIZER бере початок у 1849 році в одному районі Нью-Йорка Брукліні, де молодий підприємець з Німеччини Чарльз Пфайзер разом зі своїм двоюрідним братом Чарльзом Ерхартом відкривають компанію по виробництву продуктів тонкої хімії Charles Pfizer & Company. На початку всі відділи (контора, лабораторія, завод та склад) знаходились в одному звичайному цегляному будинку. В ньому ж був розроблений перший успішний продукт - приемний на смак лікарський препарат сантонін для боротьби з кишковими паразитами, які були широко поширені в Америці в середині XIX століття. Хімік Пфайзер і кондитер Ерхарт змішали сантонін з мигдальним ірисом і отримують нове солодке ліки, яке миттєво завойовує популярність [271].

У 1862 році вперше у країні відкривається виробництво виннокам'яної кислоти і кислого виннокислового калію, які в той час користувались попитом. Згодом, під час Громадянської війни, у зв'язку збільшення потреби в ліках, виробництво розширюється, та до виннокам'яної кислоти і кислого виннокислового калію додається така продукція як йод, морфін, хлороформ, камфора і ртутні препарати [271].

В ході Громадянської війни попит до продукції компанії тільки зростає, відповідно бізнес починає розширюватись. У 1868 році розширюється асортимент продукції, наймаються нові співробітники (150), це призводить до подвоєння прибутків, а згодом - і до відкриття штаб-квартири на Манхеттені [271].

У 1880 році Pfizer запускає виробництво лимонної кислоти на основі концентратів лимона і лайма. Незабаром компанія стає провідним виробником лимонної кислоти в Америці. З ростом популярності нових напоїв Coca-Cola™,

Dr. Pepper™ і Pepsi-Cola™ зростає і попит на лимонну кислоту. Саме це визначає зростання компанії в наступні десятиліття [271].

Напередодні ХХ століття компанія затверджується у статусі лідера хімічної промисловості, її портфель включає в себе широкий спектр промислових і фармакологічних продуктів на основі лимонної кислоти, камфори, кислого виннокислого калію, бури та йоду. У компанії офіси в Нью-Йорку і Чикаго і великі експортно-імпорتنі зв'язку по всьому світу [271].

1919 рік - хімік Pfizer Джеймс Кюррі і його асистент Джаспер Кейн успішно налагоджують масове виробництво лимонної кислоти, що отримується за допомогою ферментації цукру. Завдяки цьому досягненню Pfizer отримав повну незалежність від європейських постачальників цитрусових. Слідом за цим винаходом Кейн розробляє новий спосіб глибинної ферментації. В якості сировини використовується кормова патока, а не рафінований цукор, як раніше. Цей метод відкрив нові можливості для широкомасштабного виробництва пеніциліну [271].

1928 року Олександр Флемінг виявив антибіотичні властивості пеніцилінової цвілі, ця подія відкрила нову сторінку в історії медицини і змінило майбутній напрямок діяльності Pfizer [271].

У 1936 році доктор Річард Пастернак розробляє метод виробництва аскорбінової кислоти без використання процесів ферментації. Після будівництва нового заводу і введення безперервного виробничого циклу компанія Pfizer стає провідним світовим виробником вітаміну С. Натхненна цим успіхом компанія Pfizer в 1938 році налагоджує виробництво вітаміну В2 (рибофлавіну) і розробляє комбіновані вітаміни, до складу яких входять рибофлавін, тіамін, ніацин і залізо. Після випуску вітаміну В12 компанія починає виробництво вітаміну А і до кінця 1940-х років Pfizer стає лідером у виробництві вітамінів.

У 1944 році завдяки використанню методу глибинної ферментації компанія Pfizer стає найбільшим в світі виробником пеніциліну [271].

Під час великої експансії Pfizer відкриває підрозділи в Бельгії, Бразилії, Канаді, Кубі, Англії, Мексиці, Панамі та Пуерто-Ріко [271].

У 1952 році Pfizer створює сільськогосподарський підрозділ, мета якого - розробляти передові технологічні рішення в галузі ветеринарії. Підрозділ відкриває власну ферму площею 700 акрів і науково-дослідне відділення в Терре Хоут (штат Індіана) [271].

У 1953 році компанія JB Roerig and Company, спеціалісти з харчових добавок, стають підрозділом Pfizer. Roerig залишається невід'ємною частиною відділу маркетингу Pfizer [271].

1955 рік. В Англії відкривається ферментаційний завод, закладаючи основу для досліджень і розробок Pfizer у Великій Британії. Також Pfizer співпрацює з японською компанією Taito для виробництва та розповсюдження антибіотиків, яку згодом купує (1983 рік) [271].

У 1958 році відкриваються нові фармацевтичні заводи в Мексиці, Італії та Туреччині. Кількість міжнародного персоналу збільшилась з 4300 (1957 рік) до понад 7000 [271].

1961 року засновується всесвітня штаб-квартира в центрі Манхеттена [271].

У 1971 році Pfizer купує німецьку компанію з виробництва фармацевтичних, хімічних та споживчих товарів Mack Illertissen. Створюється Центральний відділ досліджень, який об'єднує фармацевтичні, сільськогосподарські та хімічні науково-дослідні роботи по всьому світу. Згодом він розростається і включає дослідницькі центри на трьох континентах [271].

1972 року Pfizer переступає поріг продажів у мільярд доларів [271].

1986 року Сільськогосподарський відділ перейменовано на Відділ охорони здоров'я тварин [271].

У 1993 році Pfizer запускає програму Sharing the Care, головну в галузі програму пожертвування ліків. Ця програма забезпечує ліками понад один мільйон пацієнтів із низьким рівнем доходу та незастрахованих пацієнтів у Сполучених Штатах [271].

1995 рік - Підрозділ охорони здоров'я тварин купує зоотехнічний бізнес SmithKline Beecham, що робить Pfizer світовим лідером у розробці та

виробництві фармацевтичних препаратів для худоби і домашніх тварин. Цього ж року компанія збільшує свою присутність на Далекому Сході, будуючи заводи у Даляні та Китаї, а також на зростаючих ринках Тихоокеанського регіону [271].

2000 рік - компанії Pfizer і Warner-Lambert об'єднуються. Відкриття найбільшої будівлі, присвяченої відкриттю нових ліків, у місті Гротоні, штат Коннектикут [271].

У 2003 році компанії Pfizer і Pharmacia Corporation об'єднуються [271].

2008 рік - Відкриття глобального підрозділу регенеративної медицини, який займається дослідженням біології стовбурових клітин і можливостями, які ці клітини дають. Створення веб-сайту безпеки ліків, який допомагає медичним працівниками і пацієнтам приймати більш обґрунтовані рішення щодо варіантів лікування [271].

15 жовтня 2009 року компанія Pfizer купує компанію Wyeth. З цього часу Pfizer - біофармацевтична компанія №1 в світі, яка пропонує різні продукти для лікування людей і тварин, включаючи вакцини, безрецептурні, біологічні та низькомолекулярні препарати, харчові добавки [271].

3.2.1.2 Асортимент лікарських засобів

Враховуючи давню історію розвитку, компанія Pfizer за всі ці роки мала змогу створити широкий асортимент лікарських засобів. На даний момент компанія налічує близько 343 препаратів для різних розділів медицини. До списку препаратів належать як генеричні, так і оригінальні (брендіві) препарати, розподіл яких представлено на рис. 4.

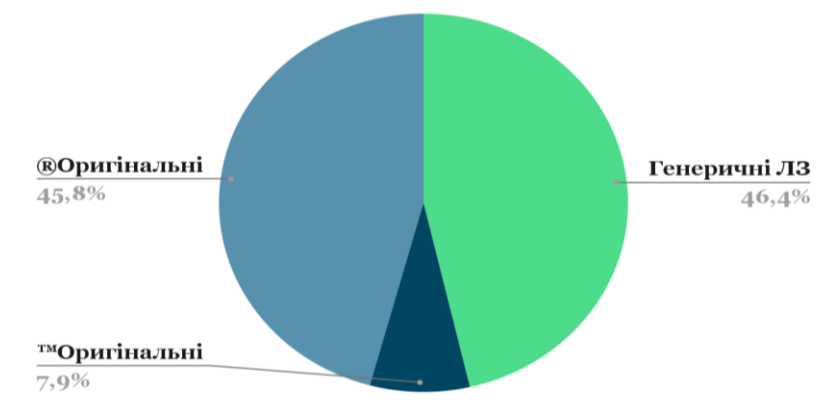


Рис. 4. Співвідношення оригінальних та генеричних препаратів компанії Pfizer.

Оригінальні препарати маркуються товарними марками (™), вони не мають юридичного значення, а от товари, позначені символом ®, є зареєстрованими і вони офіційно мають патент. Діаграма також є хорошою візуалізацією аналізу асортименту ЛЗ відносно оригінальності препарату. Як можна побачити, офіційно зареєстрованих і запатентованих препаратів всього на 0,6% менше за генеричні засоби. Також під час аналізу асортименту лікарських препаратів компанії Pfizer було виділено наступні напрями медицини, на які припадало більшість ЛЗ: ендокринологія, гастроентерологія, інфекційні захворювання, неврологія, онкологія, дерматологія, ревматологія, кардіологія, вакцини [272].

3.2.1.3 Дослідницькі центри

Компанія Pfizer має 8 дослідницькі центри у США та Англії. Кожен має власну мету, завдання, тому нами розглянуто кожен окремо.

1. *Андовер, штат Массачусетс, США [273].*

Ділянка площею 70 акрів, яка поєднує найсучасніші науково-дослідні та дослідно-конструкторські потужності з гнучкими можливостями виробництва кількох продуктів. Andover стратегічно позиціонується як повністю інтегрований, який є життєво важливою ланкою як у Pfizer WRD, так і в мережі Pfizer Global Supply.

Кампус Андовер складається з восьми будівель, у яких розташовані лабораторії, клінічні та комерційні виробничі комплекси, зони очищення та підтримки, а також виробничий цех клінічних лікарських засобів (LDM). У 2007 році Andover став першим біотехнологічним закладом, який отримав сертифікат Програми добровільного захисту OSHA (VPP) за свою роботу з формування культури безпеки. Основні терапевтичні зони: обслуговування кількох терапевтичних областей; зосереджено на біологічних сполуках. Функції: дослідження та розробки в галузі безпеки ліків (dsrd), біотерапевтичні фармацевтичні науки: дослідження та розробки біопроцесів (brd), аналітичні дослідження та розробки (ard), фармацевтичні дослідження та розробки (phrd),

порівняльна медицина (cm), фармакокінетика, динаміка та метаболізм (pdm), глобальна хімія, виробництво і контролю (gcmc).

2. *Боулдер, штат Колорадо, США [274].*

Ділянка площею 4,5 акра з понад 150 000 квадратних футів сучасних приміщень із спеціалізованими лабораторіями та обладнанням. Підприємство об'єднує близько 300 співробітників. Розташований у самому серці Боулдера, неподалік від престижного університету Колорадо в Боулдері та мальовничого Флетайронса. У липні 2019 року Pfizer придбала Array BioPharma Inc., біофармацевтичну компанію в Боулдері, яка зосереджена на відкритті, розробці та комерціалізації цільових низькомолекулярних препаратів для лікування пацієнтів, хворих на рак та інші важкі захворювання. Після придбання Array, Pfizer Boulder R&D приєднався до великої мережі дослідницьких підрозділів компанії, допомагаючи розширити франшизу Pfizer Oncology. Основний терапевтичний напрям: онкологія. Ключові технології: структурна та обчислювальна біологія, аналітична хімія, обчислювальна хімія, протеоміка, дисперсії, висушені розпиленням, розширені рецептури.

Функції: ензимологія та структурна біологія, клітинна біологія, біостатистика, медична хімія, клінічні науки та операції, комерція, діагностика, метаболізм і фармакокінетика ліків, безпека ліків, рання клінічна розробка, виробництво, медичні справи, писання медичних наук, фармацевтичні науки, фармакологія, токсикологія, якість, регуляторна і трансляційна біологія.

3. *Кембридж, штат Массачусетс, США [275].*

280 000 квадратних футів, сучасний науково-дослідний центр. Заклад, відкритий у 2014 році, об'єднує близько 1000 співробітників Pfizer, які раніше працювали в трьох регіонах. Розташоване в центрі Кендалл-сквер об'єднане представництво в Кембриджі дає можливість поєднати науково-дослідницький потенціал Pfizer із найщільнішою біомедичною спільнотою у світі. Дослідники Pfizer Cambridge зосереджені на перетворенні наукових знань у потенційні медичні прориви в таких незадоволених сферах, як atopічний дерматит,

неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), запальні захворювання кишечника, м'язова дистрофія та алопеція.

Основні терапевтичні сфери: запалення та імунологія, рідкісні захворювання, внутрішня медицина. Ключові технології: біологічні технології (технології великих молекул), синтетична та медична хімія, генетика та математичне моделювання, ADME (поглинання, розподіл, метаболізм, виділення та токсичність), комп'ютерні науки. Функції: фармацевтичні та біотерапевтичні/біологічні дослідження, метаболізм ліків, біотехнологічні підрозділи, розробки та медицина, функції підтримки.

4. *Гротон, штат Коннектикут, США [276].*

Ділянка площею 160 акрів із 2,8 мільйонами квадратних футів сучасного приміщення в Гротоні. Groton — це інтегрована ко-генераційна установка, здатна забезпечувати 100% річної потреби в електроенергії, використовуючи відновлювані та зелені технології, такі як фотоелектричні елементи, зарядні станції для електромобілів, мікротурбіни та газові турбіни з низьким рівнем викидів. На території Groton розміщено понад 250 000 квадратних футів ергономічно спроектованого «гнучкого офісу», здатного задовольнити потреби мобільної чи стаціонарної робочої сили.

Ключові технології: молекулярне профілювання, первинний фармакологічний скринінг, білкові та клітинні реагенти, GeMM (генетично модифіковані моделі), керування та розподіл рідких сполук, антитіла реагенту, скринінг високої пропускну здатності Discovery, скринінг ADME (поглинання, розподіл, метаболізм, екскреція), мікробіологія, Токсикологія розвитку та репродуктивна токсикологія, фармакологія безпеки, BioBank, медична хімія, структурна біологія, хімія процесів, хімічна інженерія, аналітична хімія, профілювання безпеки сполук, біозображення, електронна мікроскопія, скринінг безпеки процесів, безперервна обробка, матеріалознавство, розробка активних інгредієнтів і рецептур

Функції: медична хімія; фармакокінетика, динаміка та метаболізм; фармацевтичні науки; операції клінічних випробувань; безпека ліків; порівняльна медицина; нормативна.

5. *Ла-Хойя, штат Каліфорнія, США [277].*

Ділянка площею 25 акрів включає п'ять будівель загальною площею понад 500 тис. квадратних футів із сучасними приміщеннями зі спеціалізованими лабораторіями та обладнанням для структурної та обчислювальної біології, молекулярного дизайну, метаболізму ліків, високопродуктивної хімії та фармакології. Розташований у районі Сан-Дієго, який має одну з найбільших у світі концентрацій академічних і біотехнологічних установ. Лабораторії Pfizer La Jolla значно зміцнюють присутність компанії у світовій індустрії біотехнологій. Pfizer La Jolla підтримує багато сучасних інноваційних підходів до відкриття нових ліків для боротьби з раком, СНІДом та іншими серйозними захворюваннями. Основні терапевтичні напрями: онкологія та вакцини. Ключові технології: структурна та обчислювальна біологія, медична хімія (обчислювальний аналіз і молекулярний дизайн, здатність кристалічної структури гена до білка для платформи структурного проектування ліків); Аналітична хімія (протеоміка та ЯМР структура білка та скринінг фрагментів); паралельне виробництво білка та фармакологія.

Функції: біологія, хімія, фармакокінетика та метаболізм ліків, безпека ліків, фармацевтичні науки, порівняльна медицина, імунологія та клінічні розробки.

6. *Перл Рівер, штат Нью-Йорк, США [278].*

Розташування: Оранджтаун і Кларксаун, округ Рокленд, штат Нью-Йорк. Загальна площа, якою володіє Pfizer: приблизно 330 акрів. Забудована ділянка: приблизно 22,9 сотень метрів квадратних. Кількість будівель: 5. Кількість співробітників: понад 800. Фокус: вакцини. Виробничі можливості: кон'югати антитіл.

7. *Сент-Луїс, штат Міссурі, США [279].*

Дві локації з лабораторними та виробничими площами площею 250 000 квадратних футів і офісними приміщеннями площею 70 000 квадратних футів. Зараз групи Сент-Луїса розташовані у двох місцях: Честерфілді та Уелдон-Спрінг. Лабораторії Worldwide Research and Development в Сент-Луїсі зосереджені на розробці біотерапевтичних засобів і вакцин. Лабораторії BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences допомагають підготувати біологічні препарати (молекули білка) і вакцини для клінічних випробувань. Група відповідає за розробку нових виробничих процесів, аналітичних засобів контролю, рецептур, а також за надання даних, необхідних для нормативних документів. Біопрепарати та вакцини для фази 1 та фази 2 клінічних випробувань виготовляються на пілотному заводі в Сент-Луїсі відповідно до GMP. Крім того, лабораторії Сент-Луїса розробляють комерційні процеси фази 3 і передають цю технологію Pfizer Global Supply. Ключові технології: наука про біопроцеси, аналітичні технології, розробка фармацевтичних білкових препаратів, масштабування біотерапевтичних засобів і пілотні заводи GMP

Функції: WRD – BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences

8. *Сендвіч, Англія [280].*

Pfizer базується в Сендвічі з 1954 року та знаходиться в Discovery Park. Налічує близько 700 науковців, техніків, спеціалістів із регулювання та бізнес-експертів, які працюють над створенням життєво важливих ліків. Комерційні лінії Pfizer Upjohn і Pfizer Biopharmaceuticals Group охоплюють понад 90% ліків, що продаються Pfizer, з більш ніж 600 продуктами в більш ніж 90 країнах.

Ключові технології: проектування, розробка та виробництво маршруту активних фармацевтичних інгредієнтів (API); аналітична наука дизайн і розробка лікарських засобів; сучасне виробництво лікарських засобів; стратегія регуляторного хімічного виробництва та контролю (СМС); забезпечення якості належного виробничого процесу (GMP); матеріалознавство; обчислювальне моделювання та прогнози науки. Функції: медицина, фармацевтика, малі молекули, глобальне регулювання.

3.2.1.4 Розробка нових лікарських засобів та клінічні випробування

Для є фармацевтичних компаній, окрім виготовлення та розповсюдження вже відомих лікарських засобів, не менш важливим є завдання розробки та дослідження нових препаратів. Це є дуже тривалий процес, який потребує значної кількості часу, зусиль та ресурсів. Коли, здавалося б, найважча частина (тобто сама розробка препарату) позаду, попереду чекає не менш важливий етап - клінічні випробування.

Клінічні випробування включають у себе 4 фази. I фаза включає перші випробування нового препарату на людях, зазвичай за участю 20–100 здорових добровольців, у ході яких дослідники встановлюють діапазон доз, у межах яких препарат досить добре переноситься при одноразовому або повторному введенні. II фаза. Передбачає отримання першого до-свіду застосування досліджуваного препарату- у пацієнтів (зазвичай 100-300) із захворюванням, для лікування якого він буде призначатися. III фаза планується для визначення безпеки та ефективності лікарського засобу в умовах, наближених до тих, в яких він буде застосовуватись у разі його дозволу до медичного застосування, зазвичай беруть участь тисячі пацієнтів (понад 2000). IV фазу часто називають постмаркетинговими дослідженнями , тим самим підкреслюючи, що вони проводяться після ліцензування (реєстрації) препарату, ця фаза випробувань включає дослідження, що проводяться з метою отримання більш докладної інформації про безпеку та ефективність препарату.

Якщо розглядати діяльність компанії Pfizer з боку клінічних досліджень нових ліків, то вона є досить продуктивною: станом на 28 липня 2022 року 104 нові лікарські засоби знаходяться на стадії клінічних випробувань та реєстрації рис. 5. [281]:



Рис. 5. Стан розробки нових лікарських засобів Pfizer станом на 28.07.2022 року.

До цих 104 препаратів належать засоби наступних категорій: імунологія, онкологія, лікування внутрішніх захворювань, рідкісних захворювань, протиінфекційні засоби та вакцини рис. 6.

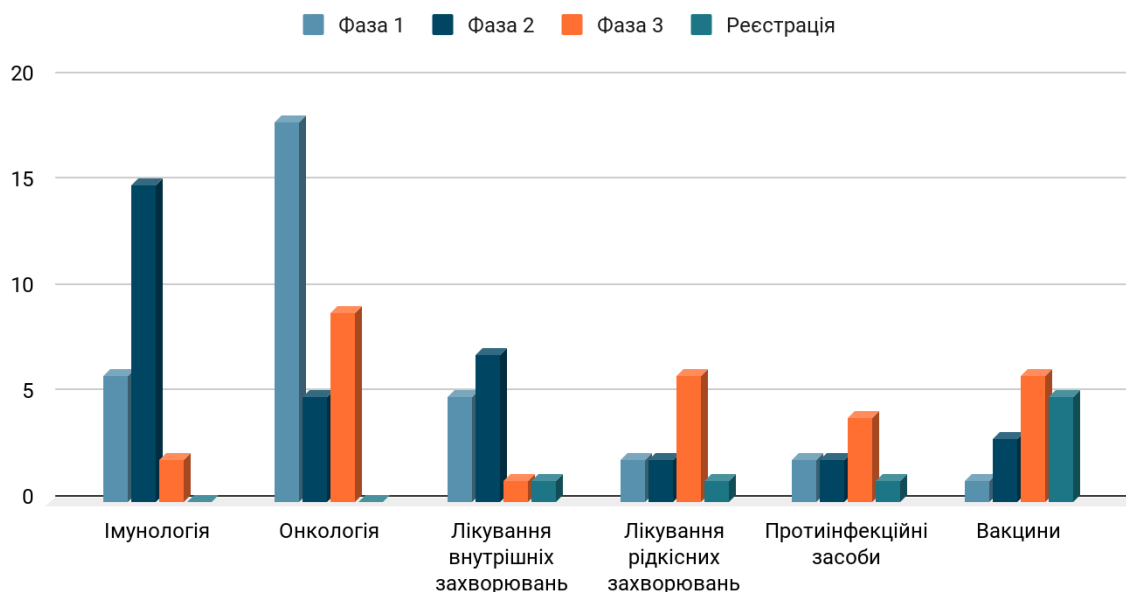


Рис.6. Розподіл продуктів-розробок Pfizer за терапевтичними напрямками

3.2.2 Компанія JOHNSON&JOHNSON

3.2.2.1 Історія компанії

1961 року розпочалась Громадянська війна у США, величезна кількість людей пішли воювати, серед таких були і брати Джонсона (в майбутньому засновника компанії Johnson & Johnson). Молодий Джонсон розпочав навчання у сімейній аптеці Wood & Tittamer у Покіпсі, Нью-Йорк. Там він навчився змішувати лікувальні пластри, що поклало початок його кар'єрі в зростаючій індустрії медичних виробів [282]. Пропрацювавши продавцем ліків у Нью-Йорку протягом кількох років, Джонсон разом із Джорджем Сібері заснував власну компанію в 1873 році. Нью-йоркська компанія Seabury & Johnson швидко стала шанованою компанією, відомою своїми лікувальними пластирами. Компанія швидко розширювалася і за кілька років стала одним із найвідоміших брендів лікувальних пластрів у світі [282]. Надихнувшись на Столітній виставці 1876 року у Філадельфії виступом Джозефа Лістера про стерильну хірургію, Роберт

Вуд Джонсон розійшовся зі своїм діловим партнером Сібері та заснував Johnson & Johnson разом із двома своїми молодшими братами, Едвардом Мідом і Джеймсом Вудом у 1886 році. Перша фабрика була відкрита у Нью-Брансвіку, Нью-Джерсі, де працювало лише 14 працівників: 8 жінок і 6 чоловіків. Цього ж року компанія Johnson & Johnson виготовила перші в світі стерильні хірургічні вироби, включаючи нитки, абсорбуючу вату та марлю [282]. У 1888 році компанія опублікувала “Сучасні методи антисептичної обробки ран”, посібник з антисептичної хірургії. Він був визнаний великим внеском у сферу, а також слугував посібником із продажу продуктів Johnson & Johnson, які були вказані на останніх сторінках [282]. У 1890-х роках компанія Johnson & Johnson стала піонером промислової парової стерилізації [282]. 1891 рік - виробництво сірчаних фугіматорів для знищення комах, які поширювали хвороби, у домашніх умовах. Цей засіб допомагав запобігти спалахом епідемій [282].

Бізнес компанії з дитячими товарами був заснований 1894 року, коли була випущена дитяча присипка Johnson's ®. Цього ж року були представлені світу перші набори для вагітних, які містили пуповинну стрічку, антисептичне мило, стерильні матеріали та гігієнічні прокладки [282]. В 1910 році, після смерті першого президента компанії Роберта Вуда Джонсона, його молодший брат і співзасновник Джеймс Від Джонсон зайняв посаду виконавчого директора [282]. У 1924 році компанія розширилась та відкрила свою першу фабрику за кордоном - Англія, місто Слау. У 1930 році компанія розширилась та відкрилась в Мексиці та Південній Африці. У 1937 році відкрились операційні компанії в Аргентині та Бразилії [282]. 1944 року Johnson & Johnson стає публічною компанією, її акції вперше були продані на Нью-Йоркській фондовій біржі [282]. У 1957 році компанія розширюється до Індії та відкриває свою першу операційну компанію там [282]. 1959 року Johnson & Johnson придбали компанію Cilag Chemie та McNeil Laboratories розширюючи свою присутність у зростаючій галузі фармацевтичних препаратів. 1961 року також купується бельгійська дослідницька та фармацевтична компанія Janssen Pharmaceutica [282]. У 1978

році була побудована нова всевітня штаб-квартира у Нью-Брансвіку, Нью-Джерсі [282].

У 1991 році після розпаду Радянського Союзу відкрились операційні компанії в Росії, Чехії та Польщі [282]. У 1990-х роках Johnson & Johnson зацікавились косметичною індустрією, тому приєднали до себе бренди CLEAN & CLEAR (1991), RoC (1993), NEUTROGENA, AVEENO (1999) [282]. 1999 року компанія здійснювала стратегічні придбання в галузі біотехнології, зокрема компанію Centocor [282]. У 2011 року компанія придбала біофармацевтичну компанію Crucell, що дало поштовх та інструменти для виробництва вакцин [282]. У 2013 році Johnson & Johnson відкрили чотири інноваційні центри в Бостоні (Массачусетс), Менло Парк (Каліфорнія), Лондон (Англія), Шанхай (Китай) [282]. 2017 рік - відкриття Інституту Johnson & Johnson, який поєднує в собі 26 окремих закладів, онлайн-ресурси та партнерські відносини. Інститут щороку проводить заняття на місці та навчає моделюванню операцій у віртуальній реальності та додатках для більш ніж 125 000 клінічних та неклінічних медичних працівників [282].

3.2.2.2 Асортимент лікарських засобів компанії Johnson & Johnson

Аналізуючи історію компанії Johnson & Johnson, можна зрозуміти, що досить велику частину часу компанія присвятила розробці та виробництву засобів для гігієни та приладдя для хірургічних операцій. Саме цей виробник вперше запуслав масові виробництва звичних зараз нам речей, таких як універсальні антисептики та медичні лейкопластири (1896 рік), гігієнічні прокладки для жінок (1897 рік), зубні нитки (1898 рік), шприци та голки для підшкірних ін'єкцій (1903 рік), одноразові підгузки (1904 рік), гіпсові рідкі бинти, металеві шини (1905 рік), безшовні хірургічні рукавички (1910 рік), стерильні маски (1919 рік) [282].

Проте, згодом Johnson & Johnson почали також займатися фармацевтичною галуззю, поглинаючи компанії, досліджуючи відкриваючи та випускаючи нові лікарські препарати. Наразі компанія активно розробляє технології та ЛЗ у таких терапевтичних сферах як імунологія, серцево-судинні та

метаболічні захворювання, інфекційні, нейронаука, вакцини та онкологія. Найпопулярнішими ЛЗ компанії за останні 4 роки стали наступні: Stelara, Darzalex, Imbruvica, Invega (Sustenna/Xeplon), Remicade, Xarelto, COVID-19 vaccine, Zytiga, Simponi/Simponi Aria, Prezista, Opsumit. Сумарно ці препарати принесли компанії близько 40,036 мільйонів доларів США. Загальні дані щодо цих ЛЗ та прибутків за останні 4 роки представлено у табл. 1 [283].

Таблиця 1

**Продажі найкращих фармацевтичних продуктів Johnson & Johnson
з 2018 по 2021 рік**

| Pharmaceutical product | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Stelara | 5,156 | 6,361 | 7,707 | 9,134 |
| Darzalex | 2,025 | 2,998 | 4,190 | 6,023 |
| Imbruvica | 2,615 | 3,411 | 4,128 | 4,369 |
| Invega (Sustenna/Xeplon) | 2,928 | 3,330 | 3,653 | 4,022 |
| Remicade | 5,326 | 4,380 | 3,747 | 3,190 |
| Xarelto | 2,477 | 2,313 | 2,345 | 2,438 |
| COVID-19 vaccine | - | - | - | 2,385 |
| Zytiga | 3,498 | 2,795 | 2,470 | 2,297 |
| Simponi/Simponi Aria | 2,084 | 2,188 | 2,243 | 2,276 |
| Prezista | 1,955 | 2,110 | 2,184 | 2,083 |
| Opsumit | 1,215 | 1,327 | 1,639 | 1,819 |

3.2.2.3 Дослідницькі центри компанії Johnson & Johnson

Новатори в галузі науки про життя та охорони здоров'я мають доступ пропозицій, унікальних для сім'ї компаній Johnson & Johnson. Регіональні інноваційні групи працюють у чотирьох інноваційних центрах у наукових центрах, а інкубація та прискорення за допомогою JLABS доступні в 13 місцях по всьому світу та віртуально.

JLABS @ Шанхай [284].

Відкритий 27 червня 2019 року у співпраці з муніципальним урядом Шанхаю, урядом нового району Пудун і Shanghai Pharma Engine Company, Ltd., JLABS @ Shanghai є першою компанією Johnson & Johnson Innovation – JLABS, заснованою в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні для обслуговування великої Азії. Сучасний комплекс площею 4400 квадратних метрів може вмістити понад 50 стартапів у галузі науки про життя та охорони здоров'я — підприємців, інноваторів і великих компаній, які зосереджені на інноваціях у всьому спектрі охорони здоров'я, включаючи фармацевтику, медичне обладнання, споживчі та медичні технології.

JLABS @ Південний Сан-Франциско [285].

Район затоки Сан-Франциско, де розташовані перші біотехнологічні компанії, престижні академічні та медичні заклади, передові технологічні фірми, провідні інвестори та науковці світового рівня, був ідеальним місцем для відкриття Johnson & Johnson Innovation. JLABS @ South San Francisco (JLABS @ SSF) відчинив свої двері для інноваційних стартапів у галузі науки про життя 3 березня 2015 року.

JLABS @ Х'юстон, Техас [286].

З понад 34 000 квадратних футів загальної лабораторії та офісів.. Компанія Johnson & Johnson Innovation – JLABS @ TMC, розташована в провідному глобальному біотехнологічному кластері, де розташовано Техаський медичний центр, найбільший медичний центр у світі, відіграє ключову роль у процвітаючому науковому центрі Х'юстона.

Портфоліо JLABS @ TMC таке ж різноманітне з компаніями, що охоплюють широкий спектр наук в онкології, фармацевтиці та медичних приладах.

JLABS @ Торонто [287].

Розташований у центрі Торонто в районі MaRS Discovery District, найбільшому міському інноваційному центрі Північної Америки, оточений дослідниками, інвесторами, урядом і підприємцями, які підтримують розвиток

інновацій у сфері охорони здоров'я. У травні 2016 року Торонто став шостим префектом Johnson & Johnson Innovation – JLABS і першим, розташованим за межами США.

JLABS @ Вашингтон, округ Колумбія [288].

Відкритий у 2021 році у партнерстві з Дитячою національною лікарнею заклад площею 32 000 квадратних футів розташований у новому Дитячому національному дослідницькому та інноваційному кампусі, на території колишнього кампусу Армійського медичного центру Волтера Ріда. Ця співпраця знаменує собою другий випадок, коли сім'я компаній Johnson & Johnson і Children's National об'єдналися, щоб підкреслити важливість інвестування в здоров'я та благополуччя немовлят і дітей у всьому світі.

JPOD @ Бостон [289].

Ця інновація Johnson & Johnson – JPOD спрямована на те, щоб об'єднати перспективні стартапи, які працюють у фармацевтиці, медичних приладах, споживчому та цифровому секторах охорони здоров'я.

JPOD @ Філадельфія [290].

Метою Johnson & Johnson Innovation – JPOD є виявлення та прискорення розробки потенційних рішень для охорони здоров'я на ранніх стадіях з екосистеми наук про життя в регіоні Філадельфія.

Корпоративний офіс Johnson & Johnson | Штаб, Нью-Брансвік, Нью-Джерсі
Азіатсько-Тихоокеанський інноваційний центр (Шанхай)

Бостонський інноваційний центр

Каліфорнійський інноваційний центр

Інноваційний центр EMEA (Лондон)

JLABS @ Берсе, Бельгія

JLABS @ LabCentral, Кембридж, Массачусетс, США

JLABS @ M2D2, Лоуелл, Массачусетс, США

JLABS @ MBC BioLabs, Сан-Франциско, Каліфорнія, США

LABS @ Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

JLABS @ Сан-Дієго, Сан-Дієго, Каліфорнія, США [291]

Запущений у 2012 році флагманський проект JLABS розташований у дослідницькому центрі Західного узбережжя Janssen, що забезпечує близькість до передового наукового досвіду в Discovery Sciences, онкології та нейронаук, зокрема.

2.4. Розробка нових лікарських засобів та клінічні випробування компанії Johnson & Johnson.

Офіційний сайт компанії Johnson & Johnson надає перелік лікарських препаратів, які компанія розробляє на даний момент, а також стадії клінічних досліджень, на яких вони наразі перебувають. Отож, така можливість дає шанс дослідити та класифікувати їхню діяльність. З 18 жовтня 2022 року Johnson & Johnson, а точніше фармацевтичний підрозділ Janssen, працює над розробкою та дослідженням 107 препаратів. Серед них є засоби в сфері імунології (24), онкології (40), нейронауки (11), лікування легеневої гіпертензії (6), серцево-судинної системи і метаболізму (10) та окремо виділена окрема частина, яка включає в себе інфекційні захворювання, вакцини та громадську охорону здоров'я (16). Що стосується фаз клінічних досліджень, то на 1 стадії перебуває 26 препаратів, на 2 - 28, на 3 - 43, на фазі реєстрації - 10 ЛЗ рис. 8. [292].

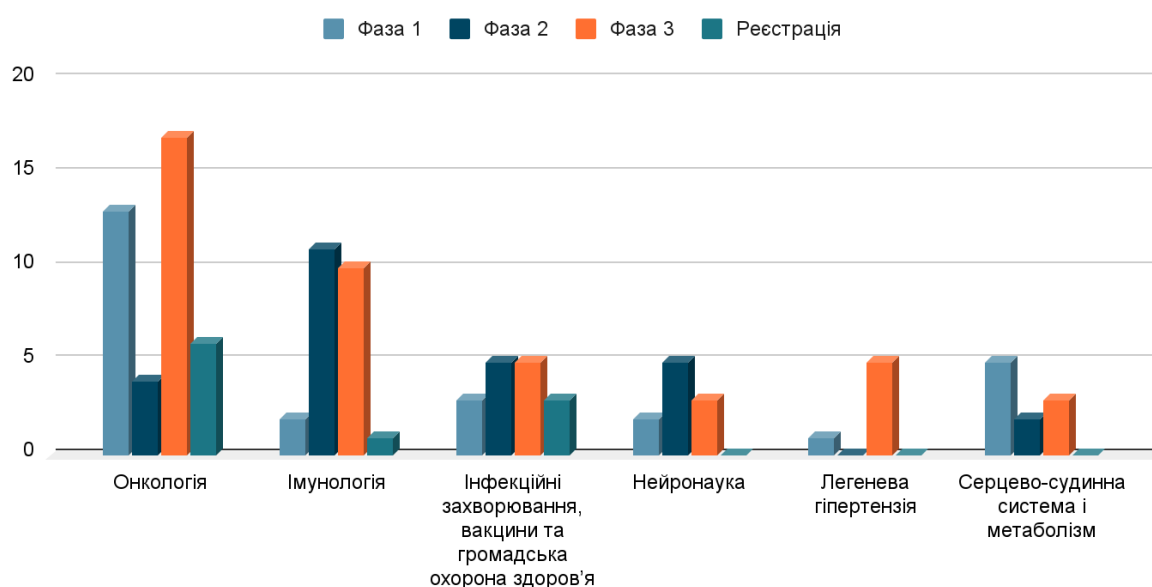


Рис. 8. Розподіл продуктів-розробок Johnson & Johnson за терапевтичними напрямками.

3.2.3 Фармацевтична компанія Roche

3.2.3.1 Історія фармацевтичної компанії Roche

1 жовтня 1896 року Фріц Хоффман-Ля Рош заснував свою компанію як наступницю Hoffmann, Traub & Co у Базелі, Швейцарія. Він був одним з перших, хто визнав, що промислове виробництво ліків стане великим прогресом у боротьбі з хворобами [293]. Roche незабаром розширює свою діяльність. З 1897 по 1910 роки фабрика в Гренцаху, Німеччина, розширюється, і туди переміщується велика частка виробництва. З 1897 по 1914 рік Roche розширюється по всьому світу, понад 700 співробітників у Базелі, Гренцаху, Мілані, Парижі, Берліні, Відні, Санкт-Петербурзі, Лондоні, Нью-Йорку та Йокогамі. Протягом цього періоду Фріц Хоффман-Ля Рош прагне до міцної співпраці між науковими колами та комерційними розробниками [293]. 1915-1927 роки вважаються роками кризи для компанії. Бойкот продукції в Німеччині, революція в Росії, Перша світова війна мали вплив на розвиток компанії. У зв'язку з цим Roche юридично перетворюється на товариство з обмеженою відповідальністю [293]. У 1920 році у Базелі будується промислова лабораторія для розробки синтетичних процесів [293]. У 1928-1944 роках подолали кризу завдяки виробництву вітамінів, що уможливило повернення до колишнього процвітання [293].

У 1945-1964 роках виробництво вітамінів зростає, а нові виробничі місця зміцнюють позиції Roche як одного з основних виробників вітамінів. Щоб уникнути сильної залежності від вітамінів, компанія активізує фармацевтичні дослідження. У період з початку 1950-х до середини 1960-х фармацевтичні дослідження надзвичайно різноманітні, з портфоліо фармацевтичних препаратів, починаючи від антидепресантів і протимікробних препаратів до засобів для хіміотерапії раку [293].

У 1945 році Roche заснував корпорацію Pantene і дочірні косметичні компанії [293]. У 1963 році Roche купує Givaudan SA, провідного виробника ароматизаторів і ароматизаторів. Також купує відому французьку парфумерну компанію Roure Bertrand Dupont у 1964 році [293]. 1965-1978 роки - завдяки

успіху бензодіазепінів Roche диверсифікує весь спектр медичних послуг. У Швейцарії та США створені відділи біоелектроніки для розробки електронних медичних приладів. Придбання Dr. R. Maag AG, компанії із захисту рослин, відображає зростаючу участь компанії у агрохімікатах. У Натлі, США, відкрито нове діагностичне відділення. У цей період також починають брати участь у фундаментальних біомедичних дослідженнях. Компанія засновує Інститут молекулярної біології у Натлі, Базельський інститут імунології та дослідницький центр Ніппон у Камакурі, Японія [293]. У 1979-1990 роки компанія звужує свою організаційну структуру і переходить до створення окремих бізнес-підрозділів. Після корпоративної реорганізації Roche працює з чотирма основними бізнес-підрозділами: фармацевтикою, вітамінами та тонкою хімією, діагностикою, ароматизаторами та ароматизаторами [293]. Компанія зміцнює свої позиції на міжнародному та фармацевтичному ринках США в 1990-х роках, купуючи компанії Syntex Corporation, Boehringer Mannheim, Nicholas [293]. У 2000-2006 роки Roche входить до числа провідних світових компаній у галузі охорони здоров'я завдяки своєму досвіду у двох основних напрямках діяльності – діагностиці та фармацевтиці [293]. Серія ключових придбань у 2007 та 2008 роках, такі як BioVeris, NimbleGen, 454 Life Sciences принесла важливі технології Roche Diagnostics [293].

3.2.3.2 Асортимент лікарських засобів компанії Roche

Найкраще розглянути та проаналізувати фармацевтичну продукцію компанії, розглянувши діаграму на рис. 9. [294]

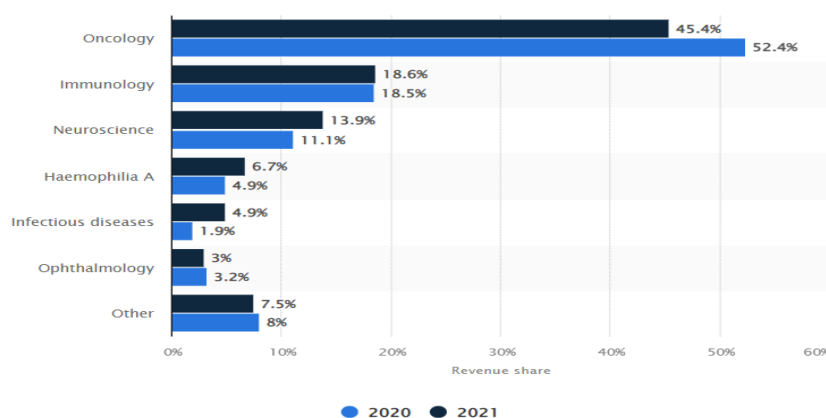


Рис. 9. Розподіл доходів підрозділу Roche Pharmaceuticals у 2020 та 2021 роках за терапевтичними напрямками.

У галузі онкології Roche пропонує наступні препарати: Gazyva / Gazyvaro, MabThera / Rituxan, MabThera SC / Rituxan Hycela, Polivy, Alecensa, Avastin, Cotellic, Erivedge, Herceptin, Herceptin SC / Herceptin Hylecta, Kadcylla, Perjeta, Phesgo, Rozlytrek, Tarceva, Xeloda, Zelboraf [295]. Для лікування запальних та аутоімунних хвороб на офіційному сайті компанії запропоновано Actemra / RoActemra, CellCept, MabThera / Rituxan [295].

При неврологічних розладах рекомендовано Enspryng, Evrysdi, Madopar, Ocrevus [295]. Для лікування гемофілії Roche розробив препарат Hemlibra [292]. При інфекційних хворобах призначаються такі препарати компанії: Actemra / RoActemra, Coregus, Fuzeon, Pegasys, Rocerphin, Ronapreve, Tamiflu, Valcyte, Xofluza, Zelboraf [295]. У галузі офтальмології Roche пропонує Susvimo, Vabysmo [295]. Серед іншої продукції можна вказати дерматологічний препарат Roaccutane / Accutane; Mircera, NeoRecormon при анеміях; Esbriet, Pulmozyme при респіраторних захворюваннях [295].

3.2.3.3 Дослідницькі центри Компанії Roche

Компанія Roche має 6 дослідницьких центрів у різних країнах.

1. Базель, Швейцарія [296].

У Pharma Research & Early Development (pRED) у Базелі понад 1800 вчених, клініцистів, інженерів і техніків із майже 60 країн світу.

У Базелі працівники працюють у сферах онкології, неврології, інфекційних хвороб, рідкісних захворювань та офтальмології, до них приєдналися колеги з досліджень і клінічних операцій, дослідницької інформатики та нашої стратегічної групи. У Базелі також розташовані групи розробників, які представляють спектр знань, необхідних для проведення клінічних випробувань, включаючи клінічні дослідження та пошукові розробки, клінічну науку, науку про безпеку та нормативні питання.

2. Копенгаген, Данія [297].

Інноваційний центр Roche Copenhagen (RICC), розташований у Хьорсхольмі, поблизу Копенгагена, налічує близько 70 співробітників. RICC походить від датської біотехнологічної компанії Santaris Pharma A/S, яку

придбала Roche у серпні 2014 року. Інноваційний центр Roche у Копенгагені є лідером у галузі лікарських засобів на основі нуклеїнових кислот, зосереджених на препаратах, спрямованих на рибонуклеїнову кислоту (РНК). Глибоке розуміння механізмів РНК і того, як їх модулювати, дозволяє відкривати важливі нові ліки в багатьох терапевтичних сферах.

3. Пенцберг, Німеччина [298].

Компанія Roche у Пенцберзі розташована у передгір'ях Альп поблизу Мюнхена, Німеччина. Кампус є одним із найбільших біотехнологічних центрів у Європі, де працюють понад 5600 висококваліфікованих людей.

Центр є унікальним у групі Roche, оскільки обидва підрозділи, фармацевтичний і діагностичний, розташовані разом. Дослідники тут зосереджені на відкритті та розробці нових препаратів на основі білка, головним чином в онкології, а також на імунотестах і сполуках для платформ аналізаторів лабораторії Roche. Відомим досвідом є створення та розробка антитіл нового покоління. Для світового ринку виробляються кілограми моноклональних антитіл, ферментів, нуклеїнових кислот і сполук для медичних тестів і досліджень.

4. Нью-Йорк, США [299].

Центр трансляційних і клінічних досліджень Roche (TCRC) є частиною організації Pharma Research and Early Development (pRED) і служить центром діяльності pRED у Північній Америці, що підкреслює важливість центру для pRED і Roche. Персонал TCRC складається з висококваліфікованих професіоналів, які зосереджені на ранній клінічній розробці препаратів-кандидатів Roche. На додаток до розвитку існуючого портфоліо Roche, експерти TCRC прагнуть отримати доступ до зовнішніх інновацій шляхом виявлення співробітництва – від платформ дуже ранніх відкриттів до молекул на передовій стадії – а також у цифровому світі.

5. Велвін-Гарден-Сіті, Англія [300].

Велвін є домом для понад 1500 людей, які працюють на різних посадах, у тому числі 150 у Pharma Research and Early Development (pRED).

Спеціалізовані команди, які в основному складаються з відділу клінічних операцій і клінічної фармакології, керують ранньою розробкою та клінічними випробуваннями. Разом із колегами з трансляційної медицини, pRED Informatics, Quality Functional Excellence та Project Management команда Welwyn надає досвід у всіх терапевтичних сферах pRED.

6. Цюрих, Швейцарія [301].

Місія інноваційного центру у Цюриху — бути лідером у розробці нових поколінь розроблених антитіл із підвищеною ефективністю. Центр також є одним із центрів виробництва антитіл у групі Roche. Glycart Biotechnology було засновано у вересні 2000 року як відокремлення від Швейцарського федерального технологічного інституту (ETH) у Цюриху, Швейцарія. Влітку 2005 року молоду біотехнологічну компанію придбала група Roche.

Інноваційний центр складається з дослідницьких груп у різноманітних галузях, таких як молекулярна біологія, клітинна та білкова інженерія, біохімія процесів, клітинні біологічні аналізи, гістологія, доклінічна фармакологія та імунологія пухлин. Він може похвалитися багатонаціональною командою з приблизно 140 співробітників.

3.2.3.4 Розробка нових ЛЗ та клінічні випробування компанії Roche

Формат звітності компанії Roche подібний до досвіду Johnson & Johnson, а саме відстеження в режимі щоденного оновлення на офіційному сайті компанії.

Серед напрямів досліджень представлені наступні: офтальмологія, онкологія, нейронаука, імунологія, нфекційні захворювання, вірусологія, інші напрями рис. 10. [302]. Загальна кількість дорівнює 160 розробок.

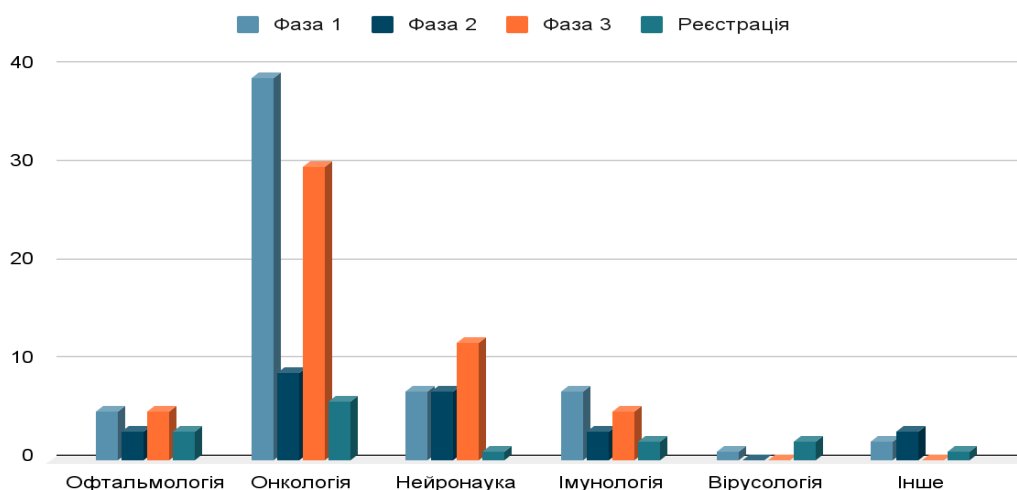


Рис. 10. Розподіл продуктів-розробок Roche за терапевтичними напрямками.

3.2.4 Фармацевтична компанія NOVARTIS

3.2.4.1 Історія фармацевтичної компанії NOVARTIS

Novartis була створена в 1996 році шляхом злиття Ciba-Geigy і Sandoz. Ciba-Geigy була утворена в 1970 році шляхом злиття J. R. Geigy Ltd (заснована в Базелі в 1857 році) та CIBA (заснована в Базелі в 1859 році), які були компаніями виробниками барвників [303]. До злиття 1996 року з Ciba-Geigy, Sandoz Pharmaceuticals (Sandoz AG) була фармацевтичною компанією зі штаб-квартирою в Базелі, Швейцарія (як і Ciba-Geigy). Sandoz відкрив свої перші закордонні офіси в 1964 році. У 1967 році Sandoz об'єднався з Wander AG, придбав компанії Дельмарк, Васаброд, Gerber Products (виробник дитячого харчування) [303]. Після злиття в 1996 році Novartis зосередила свою діяльність на охороні здоров'я, відійшовши від сільського господарства та продуктів харчування. Міжнародні дослідницькі центри були відкриті в Кембриджі, Массачусетсі та Шанхаї. Крім того, компанія почала купувати зовнішні організації, таким чином посилюючи дослідження та розробки та залучаючи інновації [303]. У 1998 році компанія вступила в ліцензійний договір у галузі біотехнології з Університетом Каліфорнії в Берклі, кафедрою рослинництва і мікробної біології. Термін дії угоди закінчився в 2003 році [303]. У 2000 р. Новартіс і AstraZeneca поєднали їх агробізнес підрозділи для створення нової компанії, Syngenta. У 2003 році Novartis організував усі свої генеричні компанії

в один підрозділ і об'єднав деякі свої дочірні компанії в одну компанію, використовуючи попередню торгову марку Sandoz [303]. У 2005 році Novartis значно розширила свою дочірню компанію Sandoz завдяки придбанню Hexal, однієї з провідних німецьких компаній. У 2006 році Novartis придбав корпорацію Chiron у штаті Каліфорнія. Вона була розділена на три одиниці: вакцини, аналіз крові та біофармацевтичні препарат. Біофармацевтичний підрозділ був інтегрований у Novartis Pharmaceuticals, тоді як вакцини та аналізи крові були перетворені в новий підрозділ вакцин та діагностики Novartis. У 2007 році Novartis продав Компанія Gerber Products до Нестле як частина його постійних зусиль, щоб позбутися старого бізнесу Сандоса та Сіба-Гейгі та зосередитись на охороні здоров'я [303]. У 2010 році Novartis придбав Alcon, найбільшу у світі компанію з догляду за очима. Novartis створив новий підрозділ і назвав його Alcon, під яким розмістив свою дочірню компанію CIBA VISION та Novartis Ophthalmics, який став другим за величиною підрозділом Novartis [303].

3.2.4.2 Асортимент ЛЗ фармацевтичної компанії NOVARTIS

Асортимент ЛЗ, які пропонують Novartis є досить широким, він включає як і велику кількість генеричних препаратів, так і значну частину оригінальних препаратів, а також такий розділ як радіофармацевтичні препарати.

Радіофармацевтичний препарат - це лікарський препарат, дозволений для введення людині з діагностичною або лікувальною метою, який містить у своїй молекулі певний радіоактивний нуклід. Ця галузь є досить новою, досвід компанії в ній близько 15 років, проте перелік розроблених засобів досить значний: Pluvictotm, Locametz®, Lutathera®, Netspot®, Somakit Тос®, Lysakare®, Gluscan / Barnascan, Fluorochol / Aaacholine / Cholscan, Dopaview / Padoview, Lumark® [304].

Досліджуваний асортимент ЛЗ та їх розподіл за терапевтичними групами, які принесли найбільші прибутки компанії за останні два роки представлено на рис. 11. [305].

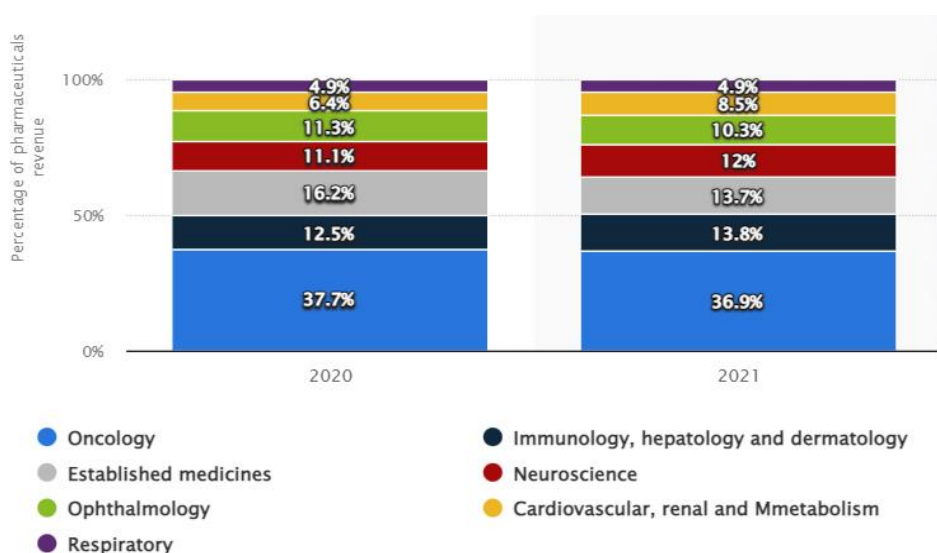


Рис. 11. Розподіл доходу Novartis AG від фармацевтики за напрямками терапії у 2020 та 2021 роках.

У галузі онкології компанія Novartis пропонує наступні препарати: Adakveo®, Afinitor Disperz®/Votubia®, Afinitor® / Votubia®, Arzerra®, Exjade®, Farydak®, Femara®, Gleevec® / Glivec®, Jadenu®, Jakavi®, Kisqali®, Kymriah™, Mekinist®, Piqray®, Proleukin®, Promacta®/Revolade®, Rydapt®, Sandostatin LAR®, Sandostatin® SC, Scemblix®, Tabrecta®, Tafinlar®, Tassigna®, Vioice®, Votrient®, Zometa®, Zykadia® [306].

У галузі імунології, гепатології та дерматології Novartis пропонує наступні препарати: Cosentyx®, Egaten®, Ilaris®, Myfortic®, Neoral®/Sandimmune®, Simulect®, Xolair®, Zortress®/Certican® [306].

У галузі нейронауки Novartis пропонує наступні препарати: Aimovig®, Comtan®, Exelon®, Extavia®, Focalin®, Focalin® XR, Gilenya®, Kesimpta®, Mayzent®, Ritalin LA®, Ritalin®, Stalevo®, Tegretol®, Trileptal® [306].

У галузі офтальмології Novartis пропонує наступні препарати: Azarga®/Azorga®, Beovu®, Ciprodex®, Duotrav™, Durezol®, Ilevro®/Nevanac®, Izba®, Lucentis®, Luxturna®, Pataday™, Patanol®, Pazeo®, Simbrinza®, Systane®, Tobradex®, Travatan Z®, Travatan® [306].

У галузі, яка працює з серцево-судинною системою, нирками та метаболізмом Novartis пропонує наступні препарати: Cibacen®, Diovan HCT®

/Co-Diovan®, Diovan®, Entresto®, Eucreas®, Exforge HCT®, Exforge®, Galvus®, Lescol® [306].

У галузі респіраторних захворювань Novartis пропонує наступні препарати: Onbrez® Breezhaler®, Seebri Breezhaler®, TOBI®, Ultibro® Breezhaler®[306].

4.3 Дослідницькі центри фармацевтичної компанії NOVARTIS.

Компанія Novartis має 8 дослідницькі центри у різних країнах [307].

1. Кембридж, Массачусетс, США (штаб-квартира).

Офіси в Кембриджі розташовані посеред багатьох відомих академічних дослідницьких установ та інноваційних біотехнологічних компаній. У штаб-квартирі проводяться дослідження в галузі онкології, офтальмології, серцево-судинних і метаболічних захворювань.

2. Базель, Швейцарія.

Дослідницький центр у Базелі, розташований разом із головним офісом компанії, є невід'ємною частиною BioValley, європейського біотехнологічного центру. Відкриття ліків тут зосереджено на аутоімунних захворюваннях, трансплантації та протизапальних ЛЗ, а також на захворюваннях опорно-рухового апарату, нейронауці та онкології.

3. Східний Ганновер, Нью-Джерсі, США.

Розташоване в тому ж кампусі, що й штаб-квартира фармацевтичного підрозділу США, відділення у Східному Ганновері зосереджено на дослідженнях серцево-судинних та метаболічних захворювань. Він також є домом для аналізу інформації, доклінічної безпеки та груп метаболізму та фармакокінетики.

4. Емерівілл, Каліфорнія, США.

Розташований у районі затоки Сан-Франциско, кампус Emeryville зосереджується на ранньому відкритті та дослідницькій діяльності як осередку для досліджень інфекційних захворювань, з додатковим досвідом у структурній та біофізичній хімії, комп'ютеризованому дизайні ліків та білкової інженерії в різних областях захворювання.

5. Шанхай, Китай.

Компанія Novartis має інтегрований центр біомедичних досліджень і розробок у Шанхайському парку високих технологій Чжанцзян у центрі новоствореного кластера інноваційних академічних, біотехнологічних і фармацевтичних дослідницьких установ. Дослідження зосереджені на інфекційних причинах раку, які в основному зустрічаються в Азії, і включають зусилля з відкриття хімії та дослідження біомаркерів.

6. Інститут тропічних хвороб Novartis.

Будучи науково-дослідним інститутом з розробки маломолекулярних ліків в Інституті біомедичних досліджень Novartis (NIBR), NITD співпрацює з низкою академічних і некомерційних партнерів. Наразі дослідження NITD зосереджені на паразитарних захворюваннях, таких як малярія, криптоспоридіоз, і трьох основних кінетопластидних захворюваннях – африканському трипаносомозі людини (сонній хворобі), хворобі Шагаса та лейшманіозі.

7. Інститут біомедичних досліджень імені Фрідріха Мішера.

Інститут Фрідріха Мішера, заснований у 1970 році, займається фундаментальними біомедичними дослідженнями та зосереджується на епігенетиці, контролі росту та нейробиології.

8. Інститут геноміки дослідницького фонду Novartis

Розташований у дослідницькому центрі BioMedical Сан-Дієго, інститут добре відомий тим, що розробляє нову технологію для стимулювання передових досліджень із відкриття ліків, визначення нових біологічних шляхів і виявлення механізмів, що лежать в основі захворювань людини.

4.4. Розробка нових лікарських засобів та клінічні випробування фармацевтичної компанії NOVARTIS.

Компанія Novartis є досить прогресивною у сфері розробок, зараз налічує 150 проектів. Ці проекти включають в себе нові лікарські засоби та вдосконалення до вже наявних рецептур ліків. Дані щодо розробок на сайті оновлюються щокварталу, тому нижче будуть розглядатись дані за третій

квартал 2022 року (липень, серпень, вересень). 150 проектів, якими займається компанія Novartis включають наступні галузі досліджень [308]:

- 2 - біоаналоги - біологічні ЛЗ, схожі за дією на ЛЗ, який уже є схваленим
- 11 - серцево-судинна система, нирки та метаболізм
- 11 - глобальна охорона здоров'я
- 26 - гематологія
- 33 - імунологія
- 11 - нейронаука
- 6 - офтальмологія
- 8 - респіраторні захворювання і алергії
- 42 – онкологія.

Дослідження кількість препаратів, які знаходяться на кожній фазі клінічних випробувань представлено на рис. 12. [308]. На 1 фазі - 37 препаратів, на 2 - 60, на 3 - 49, та на стадії реєстрації - 4 ЛЗ.

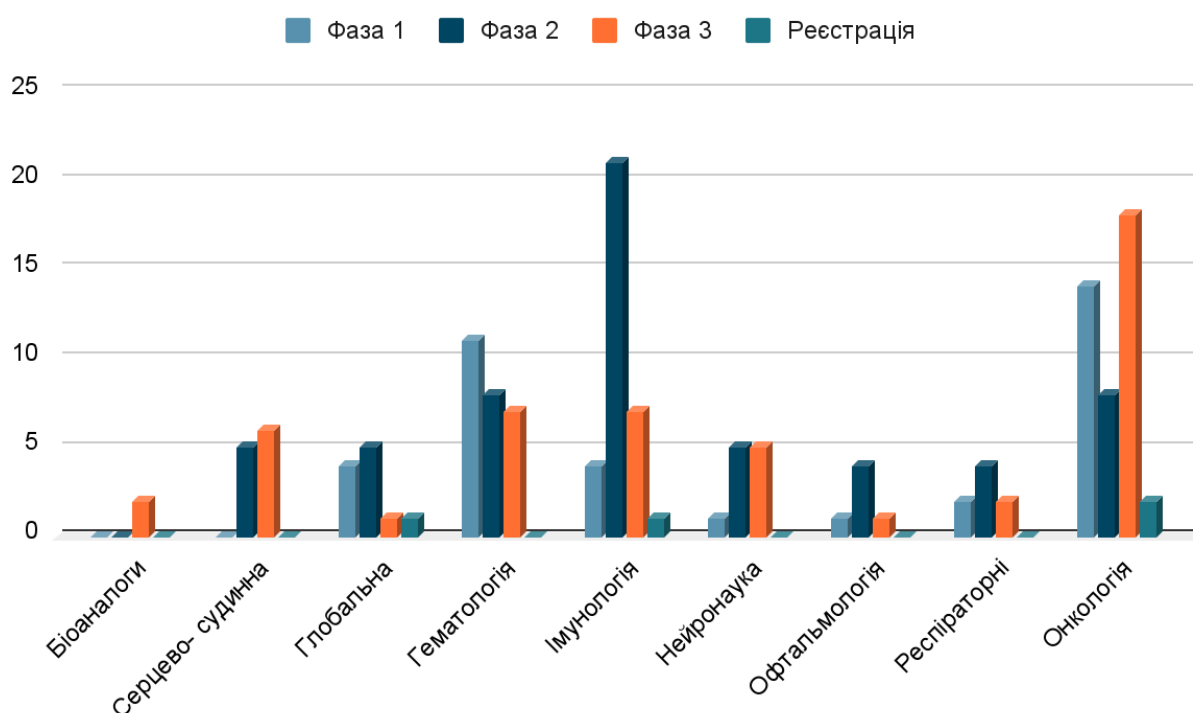


Рис. 12. Розподіл продуктів-розробок Novartis за терапевтичними напрямками.

3.2.5 Фармацевтична компанія ABBVIE

3.2.5.1 Історія компанії ABBVIE

19 жовтня 2011 р. лабораторія Abbott оголосила про свій план розділення на дві публічні компанії. Нові лабораторії Abbott повинні були спеціалізуватися на різноманітних продуктах, включаючи медичні вироби, діагностичне обладнання та продукти харчування, тоді як AbbVie працювала б як науково-дослідний фармацевтичний виробник. Розділення набуло чинності 1 січня 2013 року, і AbbVie була офіційно внесена до списку Нью-Йоркської фондової біржі 2 січня 2013 року [309]. У квітні 2013 року відбувся запуск першого продукту під брендом AbbVie [309]. Також у жовтні 2013 року, менш ніж за рік існування, компанія AbbVie посіла 4 місце в щорічному списку найкращих наукових роботодавців журналу Science. У травні 2016 року компанія AbbVie відкрила Кембриджський дослідницький центр. З відкриттям Кембриджського науково-дослідного центру площею 43 000 квадратних футів у біотехнологічному коридорі Массачусетсу розширились нейронаукові дослідження, включно з хворобою Альцгеймера [309].

Вересень 2016 - AbbVie очолює біотехнологічну галузь у світовому індексі сталого розвитку Dow Jones, який вимірює ефективність найбільших компаній світу на основі довгострокових економічних, екологічних і соціальних критеріїв і ділової практики [309]. У травні 2020 AbbVie придбала фармацевтичну компанію Allergan [309].

Жовтень 2020 - Allergan Aesthetics, компанія AbbVie, запустила свій новий глобальний косметичний бренд [309]. Зараз компанія налічує більш ніж 30 000 співробітників в більш ніж 70 країнах світу. Більш ніж 30 мільйонів пацієнтів у 200+ країнах проходять лікування з використанням медичних препаратів компанії AbbVie щороку. Компанія має 22 передових науково-дослідницьких майданчика по всьому світу. Кожний восьмий співробітник компанії AbbVie має докторський ступінь, у той час, коли у всій Америці таке звання зустрічається у 1 з 25 співробітників [309].

3.2.5.2 Асортимент ЛЗ фармацевтичної компанії ABBVIE

Досліджуючи асортимент лікарських засобів на офіційній сторінці компанії AbbVie [310], його можна розподілити по таких основних терапевтичних областях: імунологія, офтальмологія, онкологія, медична естетика, вірусологія, нейронаука, гастроентерологія. Асортимент продукції фармацевтичної фірми AbbVie за терапевтичними напрямками представлено у таблиці 2. Встановлено, згідно даних табл. 2, що найпродуктивнішими напрямками діяльності компанії AbbVie є офтальмологія, нейронаука та медична естетика. Найпопулярнішими та найвідомішими препаратами AbbVie є Humira®, Vanclexta®, Kaletra®, Norvir®, Skyrizi®.

3.2.5.3 Дослідницькі центри фармацевтичної компанії ABBVIE

AbbVie US зі штаб-квартирою в Північному Чикаго, штат Іллінойс, також є домом для науково-дослідного центру передового досвіду та операційних і комерційних команд [311]. AbbVie розширив свій онкологічний центр на Західному узбережжі, маючи три локації в районі затоки Сан-Франциско (Редвуд-Сіті, південний Сан-Франциско та Саннівейл), зосереджені на відкритті та розробці нових онкологічних методів лікування. Понад 1000 вчених AbbVie, клініцистів і розробників продуктів із міцним підприємницьким корінням працюють на цих трьох локаціях [311].

Таблиця 2.

Асортимент продукції AbbVie за терапевтичними напрямками

| № з\п | Імунологія | Офтальмологія | Онкологія | Медична естетика | Нейро наука | Гастро-ентерологія | Вірусологія |
|-------|------------|---------------|------------|------------------|-------------|--------------------|-------------|
| 1 | Humira® | Acular® | Vanclexta® | Alloderm® | Botox® | Actigall® | Kaletra® |
| 2 | Rinvoq® | Acuvail® | | Artia® | Celexa® | Asacol®H | Mavyret® |
| 3 | Skyrizi® | Alocril® | | Botox® cosm | Depacote | DBentyl® | Norvir® |
| 4 | | Alphagan® | | Cooltone® | Duopa | Canasa® | Viekira- |
| 5 | | Betagan® | | Cui | Fetzima® | Carafate® | Pak ® |
| 6 | | Blephamide® | | Juvederm® | Fiorinal® | Delzicol® | |
| 7 | | Bleph®-10 | | Keller Funn | Lexapro® | Pylera® | |
| 8 | | Combigan® | | Kybella® | Namenda | Viberzi® | |
| 9 | | FML® | | Latisse® | Namzaric® | Linzess® | |
| 10 | | Lumigan® | | Revolve | Qulipta® | Urso 250® | |
| 11 | | Ocuflox® | | Skinmedica® | Saphris® | | |

| | | | | | | | |
|----|--|-------------|--|-----------|----------|--|--|
| 12 | | Polytrim® | | Strattice | Savella® | | |
| 13 | | Pred Forte® | | Natrelle® | Ubrelvy | | |
| 14 | | Refresh® | | | Viibryd® | | |
| 15 | | Restasis® | | | Vraylar® | | |
| 16 | | Truetear® | | | | | |
| 17 | | Vuity | | | | | |
| 18 | | Xen® | | | | | |
| 19 | | Zymaxid® | | | | | |
| 20 | | Durysta® | | | | | |
| 21 | | Ozurdex® | | | | | |
| 22 | | Lastacraft® | | | | | |

AbbVie також має центр у штаті Массачусетс, де працює майже 900 осіб. Центр біодосліджень AbbVie у Вустері є домом для біологічних та імунологічних досліджень, а також для розробки та виробництва біопрепаратів. У 2016 році відкрили Кембриджський дослідницький центр площею 43 000 квадратних футів у біотехнологічному коридорі Кембриджа, штат Массачусетс. Там досліджують біологічні механізми, що лежать в основі нейродегенеративних захворювань [311].

Регіон Західної Європи та Канади включає 19 країн, кожна з яких має свою унікальну робочу силу. Регіон є другим за кількістю співробітників. Інтегрований завод у Людвігсгафені, Німеччина, є найбільшим науково-дослідним центром за межами Сполучених Штатів. Маючи 1900 співробітників, компанія виконує всі кроки дослідження, розробки та виробництва ліків [311].

Регіон Японії, Азії та Тихого океану охоплює два континенти та 14 місць. Регіональна штаб-квартира розташована в Сінгапурі. Токіо також є домом для одного глобального дослідницького центру [311].

5.4. Розробка нових лікарських засобів та клінічні випробування ABBVIE.

Офіційний сайт компанії AbbVie надає перелік лікарських препаратів, які компанія розробляє на даний момент, а також стадії клінічних досліджень, на яких вони наразі перебувають. Така можливість дає шанс дослідити та класифікувати їхню діяльність. Сайт надає інформацію за вересень 2022 року,

він налічує розробок, серед яких такі сфери: імунологія – 8, нейронаука – 9, онкологія – 27, вірусологія – 2, офтальмологія – 4, інші сфери – 5, медична естетика – 3 [312]. Кількість препаратів, які знаходяться на кожній фазі клінічних досліджень представлено на рис 13. На 1 фазі – 28 препаратів, на 2 - 15, на 3 - 12, та на стадії реєстрації - 4 [312].

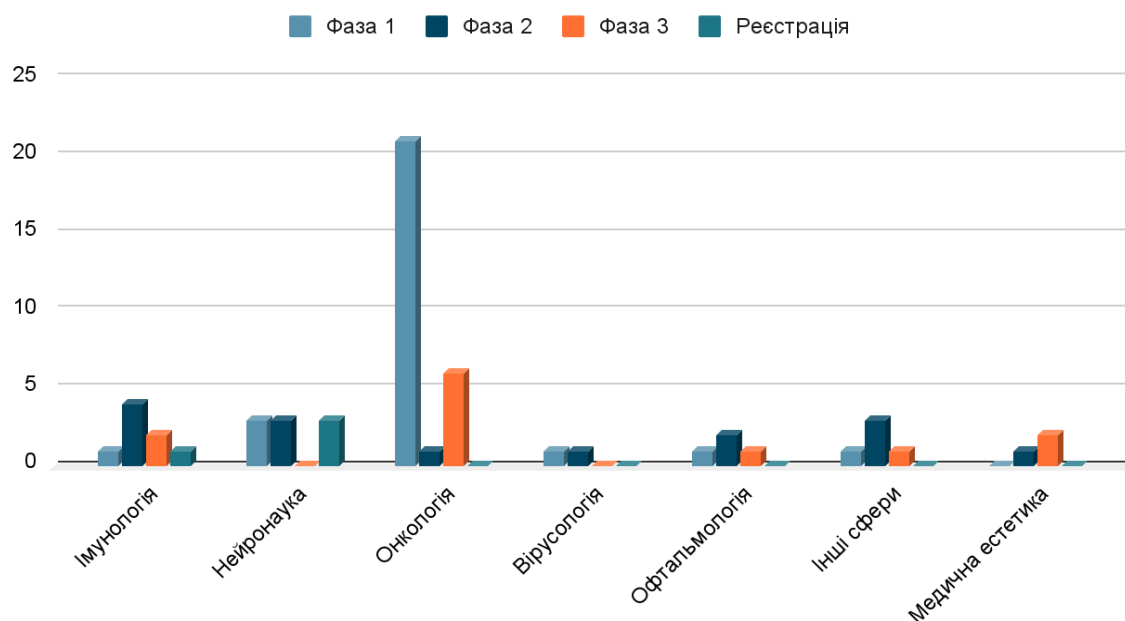


Рис. 13. Розподіл продуктів-розробок AbbVie за терапевтичними напрямками.

3.2.6 Фармацевтична компанія MERCK & Co

3.2.6.1 Історія компанії MERCK & Co

Коріння Merck сягає ще 17 століття в Німеччині. У 1668 році аптекар Фрідріх Якоб Мерк прийняв право власності на Енгель-Апотека ("Аптека Ангела") в Дармштадті, Німеччина [313]. У 1816 році Аптеку зайняв Емануель Мерк, нащадок засновника. Завдяки своїй науковій освіті йому вдалося виділити та охарактеризувати декілька різних алкалоїдів в лабораторії аптеки, тим самим також винайшовши низку ліків. Він розпочав виготовлення цих речовин "оптом" у 1827 році, назвавши їх "Кабінетом фармацевтичних та хімічних інновацій". Він та його наступники поступово створили хімічно-фармацевтичний завод, що виробляв сировину для фармацевтичних препаратів, інші хімічні речовини та (з 1890 року) ліки [313].

Компанія Merck & Co була заснована в 1891 році як американське відділення німецької компанії Merck KGaA. Merck & Co. була конфіскована урядом США під час Першої світової війни і після цього перезаснована як незалежна американська компанія [313]. Перша дослідницька лабораторія Merck & Co була заснована в 1933 році в Rahway, Нью-Джерсі. Це був перший досвід компанії Merck & Co у фармакологічних дослідженнях та включав три окремі підрозділи: чисті дослідження, Інститут терапевтичних досліджень та прикладні дослідження [313]. 1936 рік - Merck & Co вперше синтезував вітамін В₁ і опублікував результати в журналі Американського хімічного товариства. Розробка дозволила масово виробляти вітамін, що допомогло побороти авітаміноз. У наступні роки керівництво Merck & Co зобов'язало компанію виділити та синтезувати вітаміни та зробити їх більш доступними. 1940-ті роки - компанія Merck & Co підтримувала дослідницьку лабораторію, де відкрили антибіотик стрептоміцин, та володіла патентними правами на новий препарат. Проте після визнання його значних переваг для здоров'я компанія відмовилася від свого ексклюзивного патенту на антибіотик, щоб забезпечити максимальний доступ для пацієнтів [313]. 1948 рік - Merck & Co вийшов на ринок здоров'я тварин із сульфакіноксаліном, препаратом від паразитів у свійських птахів.

1953 рік - Merck & Co об'єднався з Sharp & Dohme. Злиття об'єднало обширні хімічні дослідницькі та виробничі потужності Merck & Co з фармацевтичними розробками, маркетинговим досвідом і міжнародною присутністю Sharp & Dohme. Об'єкти Sharp & Dohme у Вест-Пойнті, штат Пенсільванія, були включені до злиття [313]. 1957 рік - Merck & Co заснував Merck Company Foundation, некомерційну корпорацію, що займається благодійністю, з початковим внеском у розмірі 500 000 доларів США. На сьогоднішній день Фонд Мерка перерахував сотні мільйонів доларів некомерційним організаціям. 1971 року компанія розпочала розповсюдження комбінованої вакцини проти кору-паротиту-краснухи (М-М-Р). М-М-Р складалася з трьох вакцин: АТТЕАВАКС, оновлена версія вакцини проти кору; МЕРУВАКС, вакцина проти краснухи; та МАМПСВАКС, вакцина проти

паротиту. У 1977 році схвалено ПНЕВМОВАКС (полівалентна пневмококова вакцина), вакцина проти пневмонії компанії Merck & Co [313]. 1986 рік - Рекombінантна вакцина проти гепатиту Б Merck & Co, РЕКОМБІВАКС НВ [вакцина проти гепатиту Б (рекомбінантна)], була затверджена FDA як перша рекомбінантна вакцина для використання людиною. 2009 рік - Merck & Co придбав Schering-Plough. Ця покупка зробила компанію другою за величиною фармацевтичною компанією в США за доходами [313].

3.2.6.2 Асортимент ЛЗ MERCK & Co

Асортимент ЛЗ, залежно від країни, може бути різний. Це може бути пов'язано з нормативними вимогами та законодавством певної країни. Тому нижче будуть наведені два приклади переліку фармацевтичної продукції: той, який пропонує країна-виробник та перелік препаратів, які дозволені та продаються в Україні. Загалом весь асортимент ЛЗ, які пропонує офіційний сайт виробника, представлено на рис. 14. [314].

Асортимент лікарських засобів компанії Merck & Co

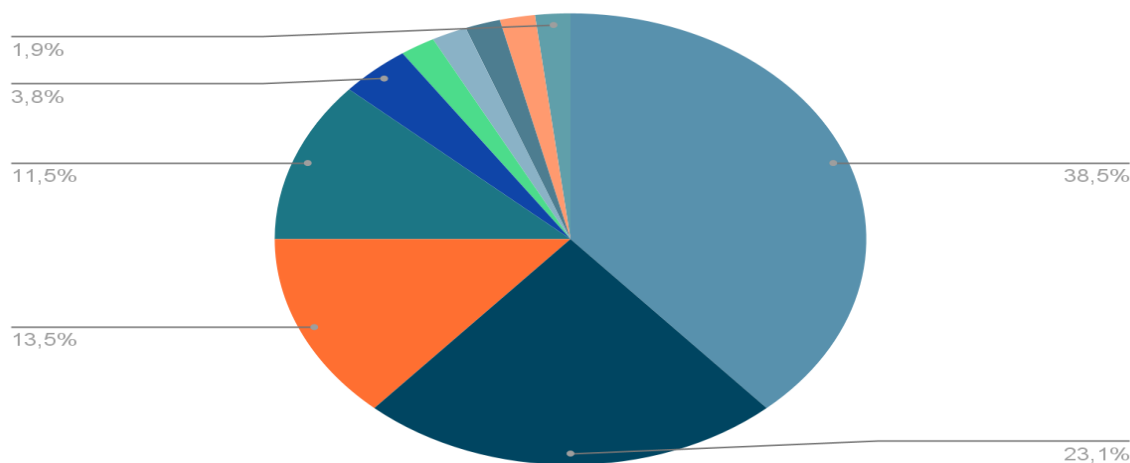


Рис. 14. Асортимент продукції Merck & Co за терапевтичними напрямками.

Протиінфекційні засоби (38,5%): CANCIDAS® (caspofungin acetate), CRIXIVAN® (INDINAVIR SULFATE), CUBICIN® (daptomycin for injection), CUBICIN® RF (daptomycin for injection), DELSTRIGO™ (doravirine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate), DIFICID® (fidaxomicin), INVANZ® (ertapenem for injection), ISENTRESS® (raltegravir), NOXAFIL® (posaconazole),

PIFELTRO™ (doravirine), PREVYMIS™ (letermovir), PRIMAXIN® I.V. (imipenem and cilastatin), REBETOL® (ribavirin USP), RECARBRIO™ (imipenem, cilastatin, and relebactam), SIVEXTRO® (tedizolid phosphate), STROMEKTOL® (IVERMECTIN), VAQTA® [Hepatitis A Vaccine, Inactivated], ZEPATIER® (elbasvir and grazoprevir), ZERBAXA™ (ceftolozane and tazobactam), ZINPLAVA™ (bezlotoxumab).

Вакцини (23,1%): BCG Vaccine (For Percutaneous Use), ERVEBO® (Ebola Zaire Vaccine, Live), GARDASIL® [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16 and 18) Vaccine, Recombinant], GARDASIL®9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant), Liquid Pedvax HIB® [Haemophilus b Conjugate Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate)], M-M-R® II [MEASLES, MUMPS, and RUBELLA VIRUS VACCINE LIVE], PNEUMOVAX® 23 [pneumococcal vaccine polyvalent], ProQuad® [Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live], RECOMBIVAX HB® [HEPATITIS B VACCINE (RECOMBINANT)], RotaTaq® [Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent], VARIVAX® [Varicella Virus Vaccine Live], VAXELIS™ (Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, Haemophilus b Conjugate and Hepatitis B Vaccine), VAXNEUVANCE™ (Pneumococcal 15 valent Conjugate Vaccine).

Онкологія (13,5%): EMEND®, INTRON® A (interferon alfa-2b), KEYTRUDA® (pembrolizumab), TEMODAR®, TICE® BCG BCG LIVE, WELIREG™ (belzutifan), ZOLINZA®.

Протидіабетичні препарати (11,5%): JANUMET® (sitagliptin and metformin hydrochloride), JANUMET® XR (sitagliptin and metformin hydrochloride extended-release), JANUVIA® (sitagliptin), SEGLUROMET™ (ertugliflozin and metformin), STEGLATRO™ (ertugliflozin), STEGLUJAN™ (ertugliflozin and sitagliptin).

Неврологія (3,8%): BELSOMRA® (suvorexant), BRIDION® (sugammadex).

Протиалергічні засоби (1,9%): PROVENTIL® HFA (albuterol sulfate).

Офтальмологія (1,9%): TRUSOPT® (dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution).

Засоби при серцево-судинних захворюваннях (1,9%): VERQUVO™ (vericiguat).

Дерматологія (1,9%): ANTIVENIN™ (LATRODECTUS MACTANS).

Імунологія (1,9%): ENTEREG® (alvimopan).

На фармацевтичному ринку України представлені ЛЗ наступних спрямувань [315]: анестезіологія - Есмерон® (Esmeron®), для боротьби з цукровим діабетом - Янувія (Januvia), Янумет (Janumet®), онкологія - Кітруда® (Keytruda®), Еменд® (Emend), Темодал® (Temodal®), антибіотики та протигрибкові засоби - Інванз® (Invanz®), Кансидаз® (Cancidas), Ноксафіл® (Noxafil), Тіенам® (Tienam®), для боротьби з ВІЛ-інфекцією - Ісентресс (Isentress®), вакцини - Гардасил (Gardasil®), М-М-Рвакспро® Вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи жива (М-М-Rvaxpro® Vaccine To Prevent Measles, Mumps And Rubella Live), Ротатек Вакцина для профілактики ротавірусної інфекції, жива, пероральна (Rotateq™ Rotavirus Vaccine, Live, Oral).

3.2.6.3 Дослідницькі центри компанії Merck & Co

Компанія Merck & Co має 8 дослідницькі центри у різних країнах [316].

1. Бостон, Массачусетс. Boston Discovery Hub розташований у центрі жвавої спільноти наук про життя. Тут команда зосереджена на дослідницьких відкриттях в імунології, онкології, діабеті та нейронауці.
2. Кембридж, Массачусетс. Експлораторний науковий центр у Кембриджі зосереджується на ранніх стадіях науково-дослідницьких досліджень — дослідження найперспективніших напрямків розвитку науки й технологій.
3. Кенілворт, Нью-Джерсі. Центр Kenilworth є головним центром досліджень і розробок біопрепаратів. Робота тут охоплює континуум відкриттів, включаючи доклінічні розробки, з можливостями світового класу в біопрепаратах і синтетичній хімії.
4. Лондон, Великобританія. Команди UK Discovery працюють у найсучасніших дослідницьких лабораторіях у центрі жвавої та провідної світової спільноти наук про життя Лондона. Працюючи пліч-о-пліч та

співпрацюючи з академічними установами, наші вчені зосереджуються на найскладніших хворобах, з якими стикається старіюче населення.

5. Рахвей, Нью-Джерсі. Понад століття дослідний центр Rahway був домом для багатьох медичних проривів. Всесвітня штаб-квартира, це кампус, орієнтований на дослідження, який включає в себе основні можливості з хімії та доклінічної розробки. Американське хімічне товариство визнало Rahway національною історичною хімічною пам'яткою.
6. Південний Сан-Франциско, Каліфорнія. South San Francisco Discovery Hub — найновіше доповнення до нашої мережі. Тут наша команда зосереджена на розширенні наших інноваційних досліджень у біологічних препаратах — від пошукових досліджень до ранніх клінічних розробок.
7. Верхній Гвінед, Пенсильванія. Верхній Гвінед є штаб-квартирою Відділу охорони здоров'я США та домом для багатьох колег-дослідників із питань клінічного розвитку та регулювання. У рамках цілей сталого розвитку на дослідницьких і виробничих майданчиках є широкий асортимент сонячних панелей на цьому майданчику, які забезпечують достатню потужність, щоб зменшити споживання енергії на заводі на 14 відсотків.
8. Вест-Пойнт, Пенсильванія. Команда у Вест-Пойнті підтримує основні відкриття, доклінічні та клінічні функціональні сфери — дослідження, виробництво та випробування фармацевтичних препаратів і вакцин. Це також наше найбільше виробниче підприємство в США.

6.4. Розробка нових ЛЗ та клінічні випробування компанія Merck & Co.

На даний момент компанія Merck & Co налічує 116 препаратів для різних розділів медицини на 2, 3 та 4 фазі клінічних випробувань. Галузі, в яких працює компанія, є досить різними і включають в себе серцево-судинні захворювання, діабет та ендокринологію, інфекційні хвороби, нейронауку, онкологію, респіраторні захворювання та імунологію, вакцини [317].

Кількість препаратів, які знаходяться на кожній фазі клінічних досліджень, то отримуємо, що на 2 фазі наразі 83 препаратів, на 2 - 30, та на стадії реєстрації - 3 [317].

Наступна схема, представлена на рис. 15., демонструє об'єднану класифікацію згідно галузі досліджень та фаз клінічних випробувань.

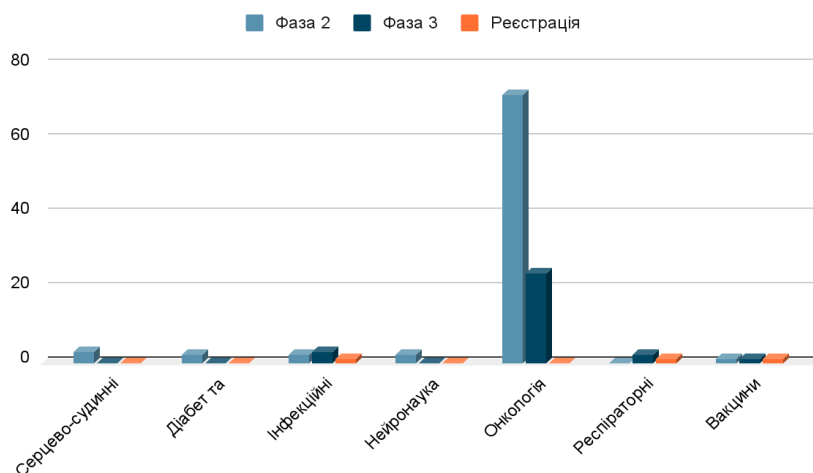


Рис. 15. Розподіл продуктів-розробок AbbVie за терапевтичними напрямками.

Отже, у роботі був проведений аналіз провідних світових виробників ЛЗ, а саме Pfizer, Johnson & Johnson, Roche, Novartis, Abbvie, Merck & Co, та розглядались вони у площині найважливіших критеріїв, за якими здебільшого визначають успішність компаній та відповідний імідж. Серед таких критеріїв-характеристик виділено історію компанії, асортимент продукції, наявність сучасних дослідницьких центрів та філій за кордоном, розробка нових препаратів та обсяги продажів. З метою порівняння порівняння, загальна інформація наведена в таблиці 3.

Дане дослідження важливе для розуміння глобального ринку та загальних тенденцій у фармацевтичній галузі. Які категорії препаратів наразі купують найбільше, від яких захворювань розробляють найбільше ліків - ці та інші дані надають нам інформацію стосовно сфери охорони здоров'я не гірше ніж лікарняна статистика. А те що країна є батьківщиною для одного, а то й кількох світових лідерів-виробників, говорить про її економічний розвиток. Виділити єдиного лідера серед всіх компаній такого масштабного ринку досить складно, тому що кожен має свої переваги над іншими. Проте, аналізуючи дані досліджуваних компаній можна підвести наступні підсумки: Найстарішою компанією є Pfizer, а найновішою - Abbvie.

Першість щодо найбільшої кількості дослідницьких центрів, обсягів продажів та кількості працівників має Johnson & Johnson. За цими параметрами найбільше відстають Roche, Merck & Co та Abbvie. Pfizer значно випереджає конкурентів за кількістю виготовлених лікарських засобів (343), тим часом як Roche налічує всього 43 препарати. Найбільшу кількість філій у інших країнах має Merck & Co, а найменшу - Johnson & Johnson.

Компаніями з найуспішнішими препаратами за минулий рік були Pfizer, Abbvie, Merck & Co, проте ситуація на світовому ринку постійно змінюється, це можна побачити з дослідження про прогнозовані найприбутковіші препарати на ринку США у 2026 році, у якому з досліджуваних виробників буде лідирувати Merck & Co, Abbvie та Roche рис. 16. [318].

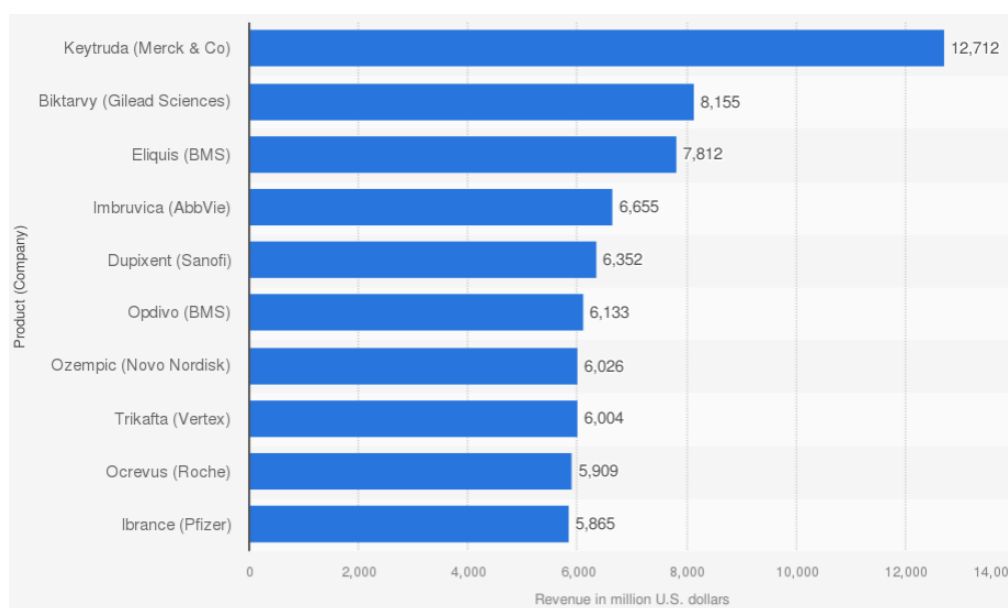


Рис. 16. Прогнозована десятка найкращих фармацевтичних продуктів за виручкою в США у 2026 році.

Завдяки запуску нових продуктів і старінню населення світова фармацевтична індустрія продовжує розвиватися. Незважаючи на труднощі, які спричинила пандемія Covid-19, фармацевтичні компанії залишаються гнучкими, та продовжують розробляти та продавати ліки. Злиття та поглинання поступово змінюють ринок, і деякі з найбільших фармацевтичних компаній мають можливість зміцнюватися завдяки об'єднанню з іншими підприємствами або

викупу. Цей та інші інструменти, такі як продаж активів, скорочення витрат та зміна пріоритетних терапевтичних напрямків, дають змогу компаніям швидко адаптуватись, і тих, хто найкраще володіє інструментами, ми маємо змогу бачити на перших сходинках рейтингів.

Формування, підтримання та розвиток іміджу потребує виваженої, ґрунтовної діяльності щодо створення, закріплення, посилення позитивної громадської думки про організацію (особистість, продукцію, послугу тощо).

Для підвищення іміджу будь-якої організації можна провести такі заходи: встановлення доброзичливих відносин з представниками ЗМІ; організація заходів з участю журналістів, на яких обговорюється діяльність ФП; надання в ЗМІ прес-релізів (повідомлень про новини підприємства); видання газети або журналу організації, який буде безкоштовно розповсюджатись; організація спеціальних заходів: презентацій, прийомів, ювілеїв; реклама підприємства і стилю його роботи: участь в роботі з'їздів, конференцій, семінарів представників цільових аудиторій; добродійна діяльність, меценатство; спонсорська підтримка конференцій, семінарів, форумів, з'їздів лікарів і фармацевтів; організація візитів на підприємство високих урядових делегацій, прийомів представників державних органів влади, зарубіжних колег; проведення тренінгів, бізнесу-шкіл, спеціальних заходів (конференції, семінари, святкові бали, ювілеї) для представників цільових аудиторій. В умовах конкуренції, коли конкуренти формують власний імідж, привабливий для цільового сегмента, фармацевтичні підприємства також мають нести витрати на іміджеві заходи.

Таблиця 3

Узагальнена інформація про досліджувані компанії станом на 2021 рік

| № з/п | Назва | Логотип | Рік заснування | Країна реєстрації | Філії в інших країнах | Дослідницькі лабораторії | Продажі (у млн доларів) | Кількість працівників | Асортимент ліків |
|-------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------|
| 1 | Pfizer |  | 1849 | США | 101 | 8 | 81,3 | 79 000 | 343 |
| 2 | Johnson & Johnson |  | 1873 | США | 65 | 17 | 93,3 | 141 700 | 53 |
| 3 | Roche |  | 1896 | Швейцарія | 147 | 6 | 62,92 | 100 920 | 43 |
| 4 | Novartis |  | 1996 | Швейцарія | 186 | 8 | 52,9 | 104 323 | 93 |
| 5 | Abbvie |  | 2013 | США | 66 | 9 | 56,2 | 50 000 | 70 |
| 6 | Merck & Co |  | 1891 | США | 247 | 8 | 48,7 | 67 000 | 52 |

3.3 Визначення біологічно активних речовин в каротинвмісних біотехнологічних зразках

Каратиноїди, так само як і ізомери каротину, належать до полієнових природних красячих речовин. Їх молекули побудовані за аналогічним з каротином структурним принципом - цикли або псевдоцикли, з'єднані аліфатичним групуванням із ізопренових залишків. Відносяться до класу тетратерпенів, вуглеродний скелет яких побудований з чотирьох C5-ізопренових фрагментів. Між каротином і каратиноїдами існує, можливо, також і певний генетичний зв'язок. Бета-каротин синтезують представники ряду мікрогрибів, наприклад гетероталічні гриби *Blakeslea trispora*. В Австралії здійснюється випуск β - каротину з біомаси морських водоростей *Dunaliella salina* [319-323]. Ефективний метод промислового отримання β -каротину розроблено з використанням мікрогриба *Blakeslea trispora* [319-320].

В роботі досліджувався кількісний і якісний склад біологічно активних речовин у промислових зразках каротинвміщучої висушеної біомаси мікрогриба "*Blakeslea trispora*" під назвами «Бетарост», «Бетарост з ліпідами» і в кристалічному синтетичному каротині, отриманих з застосуванням методів біотехнології.

Методи дослідження

У зразках висушеної біомаси визначили: склад і кількість вмісту жирних кислот (C12-C24) з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ); вміст загальних ліпідів по Фолчу, тригліцеридів методом ТСХ; білків (метод Кьельдаля) и амінокислотний склад - на амінокислотному аналізаторі; визначали вміст убіхінону; токоферолу; стеролів; фосфоліпідів; вітаміну В12; каротиноїдів. В мікробіологічному каротині визначали розподіл жирів за фракціями: моно-, ді- і тригліцериди (метод ТШХ); ізомери каротиноїдів (ТШХ), наявність жирних кислот (ВЕРХ), кількість вмісту каротиноїдів у кристалічному каротині – з використанням ультраспектроскопії [324-329]. В

деяких випадках проводили порівняння показників з біоактивними речовинами у висушеній біомасі мікрогриба "*Blakeslea trispora*".

В отриманих зразках каротинвмісних продуктів «Бетарост» та «Бетарост з ліпідами» визначили: білки та амінокислотний склад (табл.1, рис.1).

Таблиця 1

Амінокислотний аналіз зразка "Бетарост з ліпідами"

| Амінокислоти | Кількість Мк/моль | Кількість Мг | % по Мк/моль | % по мг | № аміно кислоти |
|--------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------|--------------------|
| Лізін | 5,7120 | 0,8340 | 7,07 | 8,24 | 1 |
| Гістидін | 1,6477 | 0,2554 | 2,04 | 2,52 | 2 |
| Аргінін | 2,2313 | 0,3882 | 2,76 | 3,84 | 3 |
| Асп.кисл. | 12,1360 | 1,6141 | 15,02 | 15,94 | 4 |
| Треонін | 4,1650 | 0,4956 | 5,15 | 4,90 | 5 |
| Серін | 4,7207 | 0,4957 | 5,84 | 4,90 | 6 |
| Глут.кисл. | 13,5284 | 1,9887 | 16,74 | 19,65 | 7 |
| Пролін | 0,8500 | 0,0978 | 1,05 | 0,97 | 8 |
| Гліцин | 8,1693 | 0,6127 | 10,11 | 6,05 | 9 |
| Аланін | 8,9953 | 0,8006 | 11,13 | 7,91 | 10 |
| Цистин | 0,1587 | 0,0190 | 0,20 | 0,19 | 11 |
| Валін | 3,3915 | 0,3968 | 4,20 | 3,92 | 12 |
| Метіонін | 0,3846 | 0,0573 | 0,48 | 0,57 | 13 |
| Ізолейцин | 3,6349 | 0,4762 | 4,50 | 4,70 | 14 |
| Лейцин | 7,8149 | 1,0238 | 9,67 | 10,11 | 15 |
| Тіроксин | 1,7952 | 0,3249 | 2,22 | 3,21 | 16 |
| Фенилаланін | 1,4677 | 0,2422 | 1,82 | 2,39 | 17 |
| Сума | 80,8031 | 10,1229 | | | |

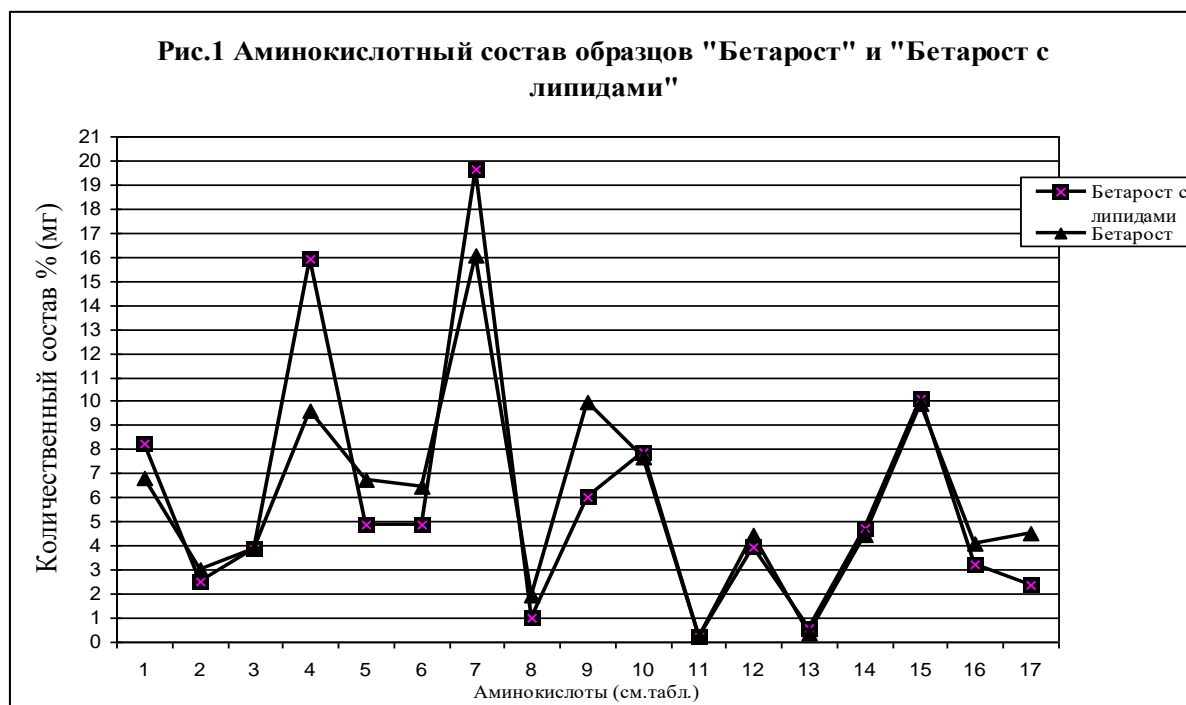
Таблиця 2

Амінокислотний склад зразка "Бетарост"

| Аминокислота | Кількість Мк/моль | Кількість Мг | % по Мк/моль | % по мг | № Кислоти |
|--------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|
| Лізін | 2,5031 | 0,3655 | 5,64 | 6,79 | 1 |
| Гістидін | 1,0491 | 0,1626 | 2,36 | 3,02 | 2 |
| Аргінн | 1,1900 | 0,2071 | 2,68 | 3,84 | 3 |
| Асп.кисл. | 3,9009 | 0,5188 | 8,79 | 9,63 | 4 |
| Треонін | 3,0494 | 0,3629 | 6,87 | 6,74 | 5 |
| Серин | 3,3000 | 0,3465 | 7,43 | 6,43 | 6 |
| Глут.кисл. | 5,8811 | 0,8645 | 13,25 | 16,05 | 7 |
| Пролін | 0,8925 | 0,1026 | 2,01 | 1,91 | 8 |
| Гліцин | 7,1318 | 0,5349 | 16,07 | 9,93 | 9 |
| Аланін | 4,6278 | 0,4119 | 10,42 | 7,65 | 10 |
| Цистін | 0,0824 | 0,0099 | 0,19 | 0,18 | 11 |
| Валін | 2,0580 | 0,2408 | 4,64 | 4,47 | 12 |
| Метіонін | 0,1382 | 0,0206 | 0,31 | 0,38 | 13 |

Продовження табл. 2

| | | | | | |
|-------------|---------|--------|------|------|----|
| Изолейцин | 1,8234 | 0,2389 | 4,11 | 4,44 | 14 |
| Лейцин | 4,0576 | 0,5315 | 9,14 | 9,87 | 15 |
| Тіросин | 1,2272 | 0,2221 | 2,76 | 4,12 | 16 |
| Фенілаланін | 1,4806 | 0,2443 | 3,34 | 4,54 | 17 |
| Сума | 44,3931 | 5,3853 | - | - | - |



Як видно в представлених в таблиці 1, 2 та рис.1 вміст деяких амінокислот був майже вдвоє вище в зразку "Бетарост з ліпідами". Відмічено статистично достовірно збільшення вмісту глютамінової та аспарагінової кислот, лізину, аланіну та лейцину. Відповідно і зміст білка в цих зразках був вище.

Вміст каротину, вітаміну E і убіхінону

Досліджували вміст каротину, вітаміну E і убіхінону в представлених трьох зразках: №1 – «Бетарост з ліпідами», №2 – «Бетарост», №3- біомаса мікрогриби *Blakeslea trispora*. Навіски (від 2 до 250 мг для підбору умов) зразки омивали спиртовим розчином їдкою калію, екстрагували діетиловим ефіром. Екстракти промивали водою до нейтральних значень рН, висушували безводним сірчаноокислим натрієм, фільтрували й упарювали на роторному випарювачі. Неоміляєму фракцію (сухі залишки) розчиняли в бензолі. В екстрактах

неомиленої речовини одночасно розділяли і визначали каротин, убіхінон і вітамін Е.

Вміст каротину визначали за допомогою методу прямого спектрофотометрування в бензолі при довжині хвилі 456 нм на СФ-26. Вміст каротину розраховували на 100г навіски вихідного зразка. Вміст вітаміну Е та убіхінона в аліквотах сумарної неомиленої речовини досліджуваних зразків визначали після двох послідовних хроматографій: адсорбційної (препаративної) тонкошарової хроматографії на силікагелі марки ЛС 5/40 мк в системі гексан:ефір (70:30) і аналітичної хроматографії на імпрегнованих (5% гексадекана в легкому петролейному ефірі, фракція 40-600) пластинках Silufol uv 254 в системі ацетон:вода (90:10). В якості свідків використовували стандарти Q9, Q10 і α -токоферол («Серва»).

Вміст убіхінону визначали після хроматографічного розподілу компонентів неомилених фракцій зразків на СФ-26 при 275 нм в етанолі за різницею екстинцій окисленої та відновленої форми через 15 хв після додавання в пробу 0,02 мл 2,5% водного розчину боргідриду натрію. Вміст вітаміну Е визначали після хроматографічного розподілу компонентів неомилених фракцій зразків за реакцією Еммері-Енгеля на ФЕК при 520нм.

Результати: Спектрофотометричне визначення показало, що в кожному зразку присутні крім β -каротину інші каротиноїди (ізомери каротину α та γ). Результати досліджень за вмістом каротину представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вміст каротиноїдів в зразках Бетароста та біомаси мікрогриба

| № | Найменування зразка | Вміст каротиноїдів (г/100 г) |
|---|---------------------|---------------------------------|
| 1 | Бетарост с ліпідами | 0,62 |
| 2 | Бетарост | 0,84 |
| 3 | Біомаса мікрогриба | 1,13 |

Результати хроматографічної очистки зразків, при яких завжди спостерігаються більші порції каротину (порядку 50% і більше), показали, що всі проби містять фракції каротиноїдів, одна з яких спектрофотометрично і за стандартом ідентифікована як β -каротин. Результати багатьох численних досліджень (обрали від 1 до 10 мг зразків на ТШХ) показали, що представлені зразки (№1-№3) не містять Q9, Q10 і вітаміну E, тобто при цьому методі отримання зразків досліджених біологічно активних вітамінів не збереглося. Визначення каротиноїдів за допомогою приладу спектрофотометра HP8453 (рис.2) дало наступні показники: вміст каротиноїдів у зразку «Бетарост з ліпідами» становив 678мг%, а вміст каротиноїдів у зразку «Бетарост» – 1378мг%.

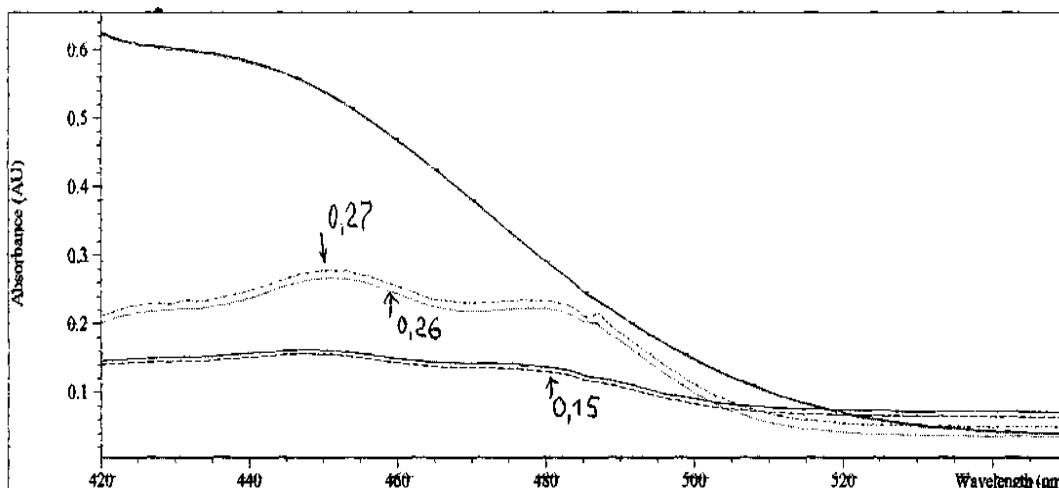


Рис 2 .Вміст каротиноїдів в біомасі "Бетарост" (1) та "Бетарост з ліпідами"(2).

Навіску біомаси (м) вносили в 100мл гептану, 1мл. екстракту переносили в суміш (100мл.) гексан:спирт (1:1). Визначення каротиноїдів проводили на спектрофотометрі HP8453 (Хьюленд Раккард, США). Вміст каротиноїдів в зразку «Бетарост» (№ 1) складав 1378мг%, в «Бета рост з ліпідами» -617мг%. Вміст вітаміну B12 визначали мікробіологічним методом з використанням індикаторної культури *Escherichia coli* ВКМ 113-2. Метод описано в 1 «Экспериментальная витаминология» під редакцією Ю.Н.Островского, Минск, «Наука и техника» 1979. – с.452-458, 2) «Методы экспериментальной микологии» під редакцією В.І.Білай. Киев «Наукова думка». –1982. –с.261-268. Для вивільнення вітаміну із зв'язаної форми з білком проводили гідроліз

цианістим натрієм при рН-4,5. Навіску препарату брали по 50 і 100 мг із розрахунку можливого вмісту вітамінів у зразку.

У гідролізатах можлива присутність метіоніну, до нього чутливий штам *E.coli* 113-2, тому проводився контрольний аналіз руйнування вітаміну лужним гідролізом. У ряд пробирок з досліджуваною середою з культурою *E.coli* 113-2 (по 2 мл) внесли 0,1 мл гідролізату, а також 0,1 мл розведеного вітаміну В12, приготовленого для каліброваної кривої, контроль – середовище з культурою. Зразки інкубували при 36 ± 10^0 С протягом 24 годин. Інтенсивність росту тест-культури в зразках і стандартних розведеннях вітамінів вимірюють на ФЕК при довжині хвилі 540 нм, в кювете 3 мм. Розрахунок вмісту вітамінів проводять за стандартом каліброваної кривої для вітаміну В12 (табл.4).

Таблиця 4

 Показники вітаміну В₁₂

| № | Зразок | В ₁₂ | Метіонін |
|---|---------------------|-----------------|----------|
| 1 | Бетарост с ліпідами | 0;0. | 0;0 |
| 2 | Бетарост | 0,001;0 | 0;0 |

Сама маленька концентрація вітаміну в середньому 0,0000078 мкг на мл має показання на ФЕК 0,01. Тому отримані дані свідчать про відсутність у зразках вітаміну В12.

Визначення стеролів в зразках біомасі "Бетароста"

Ціль цього дослідження: визначити наявність стеролів у зразках. Були поставлені задачі: - отримати неомилені фракції (НФ) зразків Бетароста з ліпідами, Бетароста і біомаси мікрогрибів для більш повного і загального як якісного так і кількісного визначення 3-β-гідроксистеролів;

-застосувати методи адсорбційної та роздільної хроматографії в тонкому слої для отримання індивідуальних зон 3-β-гідроксистеролів;

-визначити вміст 3-β-гідроксистеролів спектро-фотометричним методом.

Омилення зразків проводили за методом [319] з використанням петролейного ефіру (40-600⁰С) як екстрагуючого агента. Видалення розчинника

проводиться у вакуумі при температурі 30-350⁰С. Визначення неомиленої фракції проводили гравіметричним методом. Для якісного і кількісного визначення

3-β-гідроксістеролів використано метод тонкошарової хроматографії [320, 321]. Локалізацію досліджуваних речовин визначали за стандартами: ергостеролом, холестеролом, фукостеролом, β-сітостеролом, 4-холестен-3-оном. Додатковим стандартом був попередник стеролів – сквален. Кількісне визначення проводили методом кольорових хімічних реакцій з використанням спектрофотометричних вимірювань [322, 323]. Отримані дані наведені в таблиці 5. Розрахунок зроблено на 1 г маси досліджуваних зразків, або в % від неомиленої фракції.

Таблиця 5

Вміст стеролів в зразках "Бетарост" та "Бетарост с ліпідами"

| Зразок, № | НФ, % від біомаси | Сквален, % от НФ | Некаротиноїдна фракція, % | β-сітостерол, % от НФ |
|---------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|--------------------------|
| 1- Бетарост з ліпідами | 10,89 | 67,50 | 1,71 | 0,15 |
| 2 -Бетарост | 14,41 | 9,06 | 1,95 | 0,36 |
| 3 Біомас. гриба | 12,73 | 6,39 | 2,38 | 0,31 |

Компоненти неомиленої фракції були розділені на каротиноїдну фракцію; фракцію, яка містить тільки сквален і некаротиноїдну фракцію, яка містить стероли і стероїди. Необхідно було визначити, що зі стеролів у зразках присутній β-сітостерол, а в зразку №3 знайдено стероїд, у якому можлива присутня окислена 3-β-ОН-група. Виникає думка, що β-сітостерол і сквален належать тій основі (середі), на якій отримано препарат.

Визначення фосфоліпідів

Визначення фосфоліпідів проводили загальноприйнятим методом мокрого спалювання з використанням спектрофотометра HP8453 (фірма Хьюнед Паккард, США) за ГОСТ 7824-80 (рис. 3)

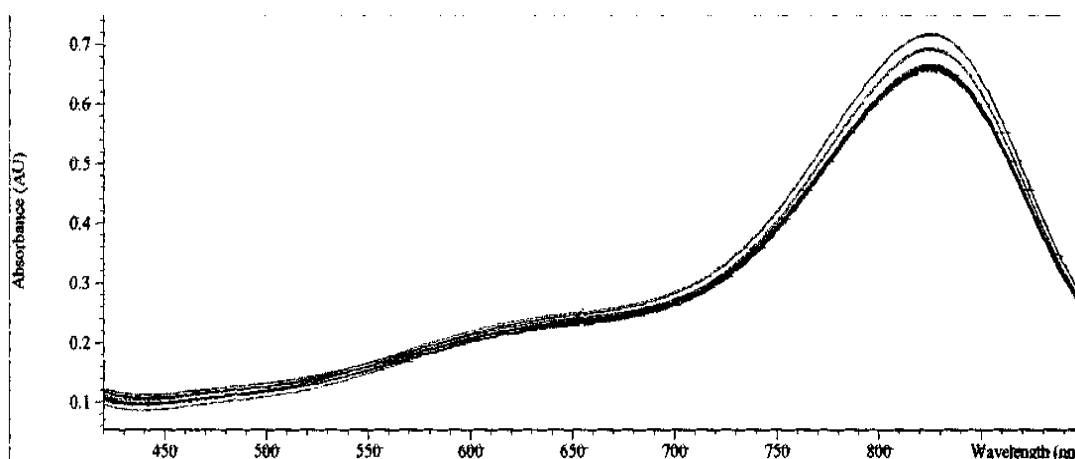


Рис. 3 Вміст фосфоліпідів в зразках "Бетарост", "Бетарост с ліпідами" та біомаси мікрогриба.

Кількісний вміст фосфоліпідів при перерахунку на лецитин становив: у зразках «Бетароста» -252мг або 0,11%, а у зразках «Бета росту з ліпідами» - 250,4мг або 0,12%. Як бачимо на рис. 2 вміст фосфоліпідів у біомасі всіх трьох зразків практично не відрізняється один від одного, що не суперечить теоретичним положенням про розподіл мікроелементів (по фосфору) у рослинному зразку даного походження.

Визначення жирно-кислотного складу "Бетарост" та "Бетарост ліпідами"

Визначення жирнокислотного складу представлених зразків біомас проводили з використанням методу вискоєфективної рідинної хроматографії на приладі Shimadzu Gl-14B з комп'ютерною обробкою отриманих даних (табл.6).

Таблица 6

Жирно-кислотний склад біомаси мікрогриба "Бетарост "

| Назва кислоти | «Бетарост» |
|-----------------------------------|------------|
| C _{14:0} мірістинова | - |
| C _{16:0} пальмітинова | 8,6863 |
| C _{16:1} пальмітолеїнова | 0,8374 |
| C _{18:0} стеаринова | 4,6951 |
| C _{18:1} олеїнова | 22,8737 |
| C _{18:2} лінолева | 60,0688 |

Продовження табл. 6

| | | |
|-------------------|-------------|--------|
| C _{18:3} | ліноленова | 1,2093 |
| C _{20:1} | гадолеїнова | 0,421 |
| C _{22:0} | бегенова | 1,2085 |

Таблица 7

Жирно-кислотний склад біомаси мікрогриба "Бетарост с ліпідами"

| Назва кислоти | | «Бетарост с ліпідами» |
|-------------------|-----------------|-----------------------|
| C _{14:0} | мірістинова | 0,8329 |
| C _{16:0} | пальмітинова | 9,639 |
| C _{16:1} | пальмітолеїнова | - |
| C _{18:0} | стеаринова | 4,5401 |
| C _{18:1} | олеїнова | 21,9478 |
| C _{18:2} | линолева | 58,7434 |
| C _{18:3} | линоленова | 3,2643 |
| C _{20:1} | гадолеїнова | - |
| C _{22:0} | бегенова | 1,0325 |

Визначення біологічно активних речовин у кристалічному каротині.

В отриманих зразках кристалічного каротину №1,2 та 3 необхідно було визначити зразковий склад компонентів, які входили в 2-7% в 93-98% каротині кристалічному. Визначення каротиноїдів (рис.4) проводили на спектрофотометрі фірми HP8453 (фірма Хьюлед Паккард, США).

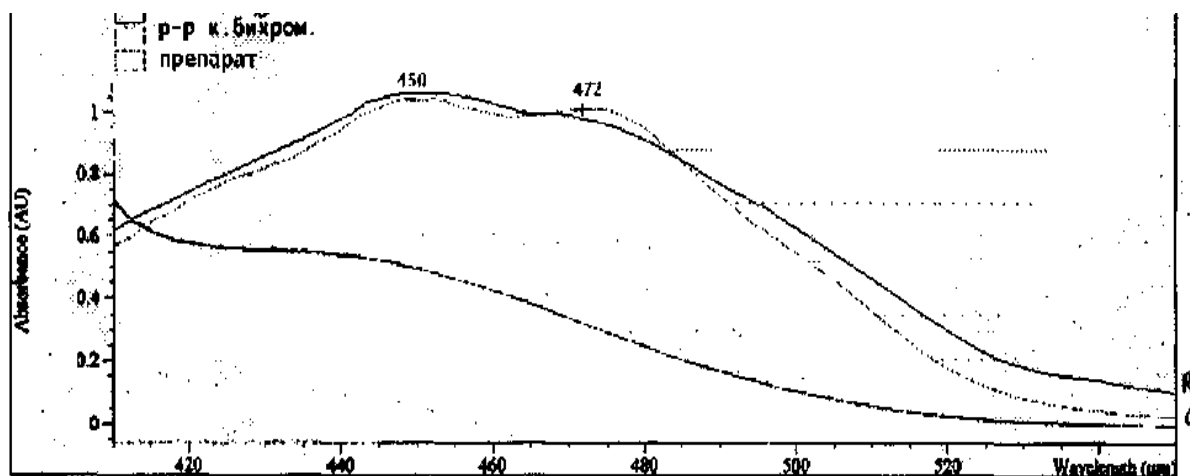


Рис. 4 Вміст каротиноїдів в кристалічному каротині

Навіску кристалічного каротину (m) вносили в 100мл гептана, 1мл. екстракта переносили в суміш (100мл.) гексан:спирт (1:1). Визначення каротиноїдів проводили на спектрофотометрі HP8453 (Хьюленд Раккард, США). Вміст каротиноїдів у зразку (№ 1) склав 81,069%, а в зразку №2-98,722% (рис.5). Визначали моно- і тригліцериди, жирні кислоти, стеріни, ізомери каротиноїдів із застосуванням хроматографічних методів (метод ТШХ в системах: гексан-етилловий спирт, гексан-ацетон, гексан-метилетилкетон, гексан-діетилловий ефір і метод ВЕРХ), УФ спектроскопіювання (спектрофотометр HP8453, фірма Хьюлед Паккард, США). каротиноидов проводили на спектрофотометре HP8453 (Хьюленд Раккард, США).

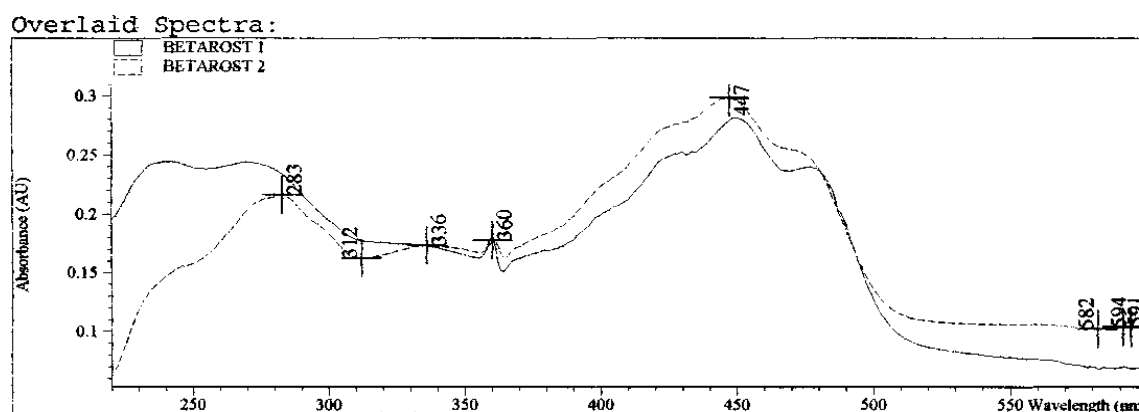


Рис. 5 Ультрафіолетові спектри каротину кристалічного: зразки 1 та 2

На рис. 4 спектр каротину кристалічного №1 (до 300 нм) вище, ніж зразка №2, що може свідчити про наявність у зразку №1 більшої кількості ненасичених зв'язків (тобто про можливу присутність у зразку окислених форм кристалічного каротину). Визначення моно-, ди- та тригліцеридів дало негативний результат, жирні кислоти, що визначаються методами ВЕРХ, не виявлено.

Вміст біологічно активних речовин (БАВ) в біомасі мікрогриба
 «Blakeslea trispora»

| Досліджені БАВ | Бетарост з ліпідами | Бетарост | Біомаса мікрогриба |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------|--------------------|
| Каротиноїди, мг, | 620 | 840 | 1130 |
| Вітамін В ₁₂ | - | | - |
| Неомилена фракція (НФ), % от біомаси | 10,89 | 14,41 | 12,73 |
| Загальні ліпіди, % | 19,5 | 18,6 | 20,3 |
| Убіхінони, мг% (ацетон-гексан 1:9) | 0,1 | 0,08 | 0,12 |
| Убіхінони (Укстракція етанолом) | - | - | - |
| Токофероли (Е) | - | - | - |
| Сквален, % от НФ 1-ні зразки, | 67,50 | 9,06 | 6,39 |
| β - сітостерол, % от НФ | 0,15 | 0,36 | 0,31 |
| Білок, % від біомаси | 2,29 | 0,828 | Не визнач. |
| Фосфоліпід в перерахунку на лецитин | 246,9 0,12% | 252,0 0,11% | Не визнач. |

При поділі кристалічного каротину на фракції методом ТШХ було виявлено, що крім ізомерів α і γ каротиноїдів у кристалічному каротині була присутня і незначна кількість окисленої форми каротиноїдів, що з теоретичних міркувань цілком закономірно.

При застосуванні інших систем (гексан : етиловий спирт, гексан : діетиловий ефір), не було досягнуто поділу каротиноїдів.

Таким чином, отримані дані можна подати в узагальнюючій таблиці 8. Високий вміст біологічно активних речовин у біомасі «Біорост» та «Біорост з ліпідами» дає підставу для їх застосування не тільки в сільському господарстві, а й парфумерно-косметичній та харчовій промисловості.

Таким чином проведені дослідження каротинвмісних препаратів «Бетарост» та «Бетарост з ліпідами» визначає в них значну кількість біологічно активних сполук, що дає підставу для їх застосування в різних галузях промисловості.

SECTION 4. PREVENTIVE MEDICINE

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3.4.1

4.1 Implementation and application of information and communication system with a feedback function for improval of quality of medical care in patients with type 2 diabetes at the primary level during COVID-19 pandemic

Quality in of health care is considered as a multidimensional concept, which includes a dynamic continuous process of providing medical service to patients by health care institutions, in particular, by primary health care centers (PHC), aiming to meet the medical needs of the population. High-quality medical care also involves effective, safe and rational use of resources, as per medical standards, as well as reducing costs in the health care system [332-333].

The COVID-19 pandemic caused severe medical and socio-economic challenges worldwide, which required fast adaptation of health care, in particular primary care, focusing on the quality of medical care (QMC) [334]. Increasing in use of medical information and communication systems (ICS) amidst of quarantine restrictions may help to improve interaction between provider of medical service and patients, to ensure remote monitoring of the health status in population and disease prevention, creating additional incentives and motives to comply with recommendations of the attending physician. It may also reduce the burden on providers of primary health care service [335-337].

Chronic diseases are among the most important public health issues, creating a global burden caused by high morbidity, disability and premature mortality. Diabetes mellitus (DM) ranks second in the structure of chronic diseases. Analysis of International Epidemiological Studies shows a continuous annual increase in people with diabetes, which causes social and economic costs for both developed and developing countries. The global increase in the prevalence of diabetes is mainly due to the aging of the population, as well as impact of behavioral risk factors on diseases` development (keeping unhealthy diet, low level of physical activity, tobacco and alcohol) [338, 339].

According to the International Diabetes Federation, in 2021, 537 million patients with diabetes were diagnosed. In European countries, this indicator was 61 million people. It is predicted that the number of patients with DM will increase by 46% in general and by 13% in European countries by 2045 [340]. In Ukraine, the number of patients with diabetes is also increasing every year and makes up about 1 million 300 thousand people. However, total number of undiagnosed patients is 2-3 times higher [341].

As per the updated recommendations of the American Diabetes Association, to optimize the management of patients with diabetes mellitus, modern approaches, methods and technologies of dynamic monitoring and treatment are needed, which will improve medical care and contribute to strengthening the health in population, by implementing behavioral mechanisms for active involvement of patients to constant monitoring/self-monitoring of glycemic status. Also, an important role in improvement of QMC in patients with diabetes is attributed to the impact on socioeconomic determinants of health (healthy food, physical activity, quitting bad habits, social support), as they hold an important role in achieving disease control, affect the risk of short- and long-term complications` occurrence and patient mortality [342-344].

For DM patients, the issue of optimization of medical services due to modern effective information and communication medical technologies based on behavioral theory, in emergency conditions, in particular during COVID-19 pandemic, is becoming more and more relevant. After all, in quarantine restrictions and the burden on primary care, qualitatively developed medical digital tools help to create additional stimuli for constant self-monitoring of glycemic status in patients, contribute to increasing their compliance with doctor's recommendations [345-347].

Thus, in order to solve the above-mentioned issues of preventing short- and long-term complications in patients with type 2 diabetes, as well as providing additional information and actively involving them in continuous self-monitoring of their own health, we developed and implemented an automated ICS "Remote medical service in management of QMC system at the primary level" with a feedback that allows to conduct dynamic monitoring of the patient`s health remotely.

The results of ICS introduction among the studied cohort of patients with type 2 diabetes were evaluated according to the following indicators of QMC: control of glycemia and glycated hemoglobin (HbA1c), control of blood pressure (BP), frequency of hypoglycemia and/or ketoacidosis state occurrence, diet therapy, adequate insulin therapy and /or taking hypoglycemic drugs (regular medication, dose correction based on glycemic control and HbA1c level), keeping healthy lifestyle, frequency of family doctor appointments, timely examination, number of hospitalizations per year due to diabetes and/or hypertension, number of ambulance calls [338].

The aim. To assess the effectiveness of implementation of a remote medical service with a feedback to involve patients with type 2 diabetes in dynamic self-monitoring of their health state and disease prevention during the COVID-19 pandemic, as well as to calculate the potential for saving budget funds at the level of institutions of health care in Sumy.

Materials and methods. 96 residents of Sumy, aged 18 to 70, with diabetes and who gave their consent for processing and using their personal data participated in the cohort prospective medical and sociological study. In six months of 2020, the remote dynamic bilateral monitoring and treatment algorithm using ICS "Remote medical service in management of QMC system at the primary level" was implemented within the studied cohort (Certificate of copyright registration No. 84380 dated 15.01.2019). Then indicators of quality of providing medical care in patients with type 2 diabetes and level of motivation of the studied group of patients for self-monitoring of glycemia level were analyzed. The methods of information collection used during the research are surveys, that include a closed questionnaire developed for medical and sociological research, as well as copying from the primary accounting records "Medical card of an outpatient" (file No. 025/o). The questionnaires were reviewed and approved by the Academic Council of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University. The research involved a systematic approach, bibliosemantic, comparative and statistical analyses, and logical generalization. Google Forms and the Microsoft Excel 2010 program for Windows, processing and statistical analysis of the received

data was used to carry out: descriptive statistics, calculation of the error of the relative value (m).

The medico-sociological survey concerned identification of patients' awareness of the disease and prevention of its complications, regularity of diagnostics and treatment measures, awareness of their responsibility for their health and importance of their active involvement in preventing the influence of modified risk factors.

Thus, 96 questionnaires from Sumy residents aged from 18 to 69 years (including 58 women (60.42%); 38 men (39.58%)) were examined.

Patients aged 18-29 made up 1.04%; 30-39 years old - 5.21%; 40-49 years old - 9.38%; 50-59 years old - 28.13%; 60-69 years old - 56.25%.

The analysis of the continuous monitoring outcome showed improvement in QMC indicators and respondents' health status during the period of ICS implementation at the level of primary health care.

The percentage of patients who monitor blood pressure regularly, compared to the data before implementation ($43.8 \pm 3.58\%$), increased by +32.3% and made $76.1 \pm 3.08\%$ of respondents. Before the introduction of ICS feedback, only $22.9 \pm 3.03\%$ of respondents indicated measuring blood pressure twice a day and $20.8 \pm 2.93\%$ - once a day; and after the introduction, $31.3 \pm 3.35\%$ of respondents indicated that they control their blood pressure twice a day and $44.8 \pm 3.59\%$ - once a day. A decrease of -24.5% in the share of patients who measure blood pressure only once a week or less was noticed - before the ICS implementation, the share of such patients equaled $29.2 \pm 2.86\%$, after implementation it went $8.8 \pm 1.47\%$. The data received from the repeated audit on control/self-control in respondents are shown in the Table 1.

Table 1.

Results of a survey in respondents with type 2 DM regarding the frequency of blood pressure control (in %)

| No. | Indexes | Patients` data and their health state monitoring, % | | Difference, % | Level of significance, p |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------|--------------------------|
| | | Before implementation | After implementation | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 2 times a day | 22.9±3.03 | 31.3±3.35 | +8.3 | <0.001 |
| 2 | Once a day | 20.8±2.93 | 44.8±3.59 | +24 | <0.001 |
| 3 | 2 times a week | 21.9±2.93 | 12.0±2.34 | -10.9 | <0.001 |
| 4 | Once per week | 13.5±3.03 | 5.7±1.68 | -15.1 | <0.001 |
| 5 | Once per month | 15.6±2.69 | 3.1±1.26 | -9.4 | <0.001 |

The analysis of a quality indicator as the frequency of control/self-control of glycemia showed that specific weight of patients who regularly control the level of glycemia increased by +35.4% and made 60.4±2.93% of respondents, comparing to 2018 - 29,2±2.69%. Before implementation of ICS, only 8.3±1.99% of respondents mentioned controlling blood glucose every day, and 16.7±2.69% - two or three times a week. After implementation, the share of these respondents increased to 20.8±2.93% and 39.6±3.53%, respectively. It is noteworthy a significant decrease in a specific gravity of patients (-41.7%) who mentioned monitor/self-monitor of glycemia as once a month or less: before ICS implementation, this indicator was 52.1±2.32% of people, and after - 10 .5±1.47%. The data obtained from the re-audit on control/self-control of glycemia in respondents are shown in the Table 2.

The data obtained at the time of the repeated survey on the level of glycemia and blood pressure showed that percent of respondents who had a target blood pressure

level ($\geq 140/90$ mmHg) increased to $63.5 \pm 3.60\%$ after ICS implementation (+25%). The survey found that only $11.5 \pm 2.20\%$ of people had a satisfactory level of diabetes compensation (fasting blood glucose in the range of 4.4-6.7 mmol/l) before ICS implementation, and a repeated survey demonstrated the percentage of respondents in this group increasing to $40.6 \pm 3.37\%$ (+29.1%).

Table 2.

Results of a survey in respondents with type 2 DM regarding the frequency of glycemic control/self-monitoring (in %)

| No. | Indexes | Patients` data and their health state monitoring, % | | Difference, % | Level of significance, p |
|-----|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|---------------|--------------------------|
| | | Before implementation n | After implementation n | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | Everyday | 8.3 ± 1.99 | 20.8 ± 2.93 | +12,5 | <0,001 |
| 2 | 2-3 times a week | 16.7 ± 2.69 | 39.6 ± 3.53 | +22,9 | <0,001 |
| 3 | Once a week | 22.9 ± 3.03 | 29.2 ± 3.28 | +6,3 | <0,001 |
| 4 | Once a month | 47.9 ± 3.61 | 8.9 ± 2.05 | -39,1 | <0,001 |
| 5 | Once per 3 months | 2.1 ± 1.03 | 1.6 ± 0.89 | -0,5 | <0,001 |
| 6 | 1 раз в 6 місяців, не контролюють | 2.08 ± 1.03 | - | -2,1 | <0,001 |

The number of emergency medical care (EMC) calls decreased by -12.5%. During the initial survey, $32.3 \pm 3.40\%$ of respondents mentioned calling EMC, and during the second survey the rate was $19.8 \pm 2.88\%$. The study of the effectiveness of ICS implementation at the level of the primary care institution showed a decrease from $58.3 \pm 3.56\%$ to $44.2 \pm 3.58\%$ in respondents (by -14.1%) who required inpatient treatment of diabetes and/or its complications.

The incidence of hypoglycemia and/or ketoacidosis conditions decreased by -4.2%. During the initial survey, $6.3 \pm 1.75\%$ of respondents noted the occurrence of such conditions during the year, and during the second survey – only $2.1 \pm 1.03\%$ of respondents mentioned the same.

Patients tended to visit medical institutions more frequently for prophylaxis. The specific weight of patients who visited their family doctor two or more times during the studied period increased from $72.9 \pm 3.58\%$ to $90.6 \pm 2.88\%$ (+17.7%), and specific weight of patients, who visited a doctor once a year decreased from $14.6 \pm 5.09\%$ to $9.4 \pm 3.06\%$ (by -5.2%); the number of patients who never visited a doctor for preventive purposes decreased by -8.3%.

The positive effect of reminders (done with ICS) on frequency of medication by patients is significant. Compared to the survey before the implementation of ICS, during which $79.2 \pm 2.93\%$ of respondents mentioned regular medication with drugs prescribed, this indicator increased by +12.5% and equaled $91.7 \pm 1.99\%$. The obtained results of repeated medical and sociological research are presented in the Table 3.

When comparing and analyzing information on the frequency of HbA1c level measurement among the studied group of patients with type 2 diabetes, it was found that during 2017-2018, only $9.4 \pm 2.98\%$ of patients were examined once every 3-4 months, $21, 9 \pm 4.22\%$ of patients were examined twice a year, and $40.6 \pm 5.01\%$ at least once a year. The share of patients with missing data for this period was $28.1 \pm 4.59\%$. Therefore, based on the obtained data, it can be concluded that only 31.3% of people had an adequate level of glycemic control (testing for HbA1c level at least once every 3-6 months), and 68.7% of people had no appropriate level of glycemic control.

The positive impact of additional information and periodic reminders (done by ICS) on the motivation of the studied group to control the level of glycemia is noticed. During six months of ICS implementation, all of them were examined for HbA1c once or twice: $42.7 \pm 5.05\%$ of people were examined twice, i.e. once every 3 months (+33.4% increase), and $57.3 \pm 5.05\%$ of people were examined once every 5-6 months (increase of the indicator +35.4%).

Table 3.

Evaluation of indicators of the effectiveness of ICS implementation according to the data from repeated survey in respondents with type 2 diabetes (in %)

| No | Indexes | Patients` data and their health state monitoring, % | | Difference, % | Level of significance, p |
|----|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------|--------------------------|
| | | Before implementation | After implementation | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | Occurrence of hypoglycemia and/or ketoacidosis | 6.3±1.75 | 2.1±1.03 | -4.2 | <0.001 |
| 2 | Calling EMC | 32.3±3.40 | 19.8±2.88 | -12.5 | <0.001 |
| 3 | Had inpatient treatment during the year: | 58.4±3.56 | 44.3±3.58 | -14.1 | <0.001 |
| | • once | • 43.8±3.5 | • 39.1±3.52 | • -4.7 | |
| | • 2 times | • 6.3±1.75 | • 3.7±1.35 | • -2.6 | |
| | • 3-4 times | • 8.3±1.44 | • 1.6±0.89 | • -6.8 | |
| 4 | Visited a medical institution 2 or more times a year | 72.9±3.58 | 90.6±2.88 | +17.7 | 0.014 |
| 5 | Visited a medical institution once a year | 14.6±5.09 | 9.4±3.06 | -5.2 | <0.001 |
| 6 | Did not attend medical institution at all during year | 8.3± 3.99 | - | -8.3 | <0.001 |

| Continuation of the Table 3. | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|--------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7 | Have blood pressure $\leq 140/90$ mmHg. during the survey | 38.5 ± 3.56 | 63.5 ± 3.37 | +25.0 | <0.001 |
| 8 | The level of fasting blood glucose is 4.4-6.7 mmol/l at the time of the survey | 11.5 ± 2.20 | 40.6 ± 3.37 | +29.2 | 0.034 |
| 9 | Regularly take medication (treatment for DM and AH) | 79.2 ± 2.93 | 91.7 ± 1.99 | +12.5 | <0.001 |
| 10 | Take medication irregularly (treatment for DM and AH) | 20.8 ± 2.93 | 8.3 ± 1.99 | -12.5 | <0.001 |

The specific gravity of patients with a target level of HbA1c (<7%) increased by +19.8% (before implementation only among $10.4 \pm 3.12\%$ of people, and after implementation – in $30.2 \pm 4.69\%$ target level of the indicator is detectable); the specific weight of patients whose HbA1c level is in the range >7% - <8% increased from $18.8 \pm 3.98\%$ to $44.8 \pm 5.08\%$ (by +26%). The proportion of patients with an unsatisfactory level of diabetes control (HbA1c >8%) during the study period decreased from $42.7 \pm 5.05\%$ to $25.0 \pm 4.42\%$ (by -17.7%). It should be mentined that before the study conduction, it was not possible to assess the degree of glycemc control in $28.1 \pm 4.59\%$ of patients, because they did not test the HbA1c level during the year, yet after the study, the level of awareness about the importance of glycemc status control improved in patients, making them pass the test to control (Table 4).

Table 4.

Comparison of HbA1c level according to the results of the last test before and after the ICS implementation (in %)

| No. | Indexes | Patients` data and their health state monitoring, % | | Difference, % | Level of significance, p |
|-----|------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------|--------------------------|
| | | Before implementation | After implementation | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | <7 % | 10.4±3.12 | 30.2±4.69 | +19.8 | <0.001 |
| 2 | >7 % - <8 % | 18.8±3.98 | 44.8±5.08 | +26.0 | <0.001 |
| 3 | >8 % | 42.7±5.05 | 25.0±4.42 | -17.7 | <0.001 |
| 4 | Data unavailable | 28.1±4.59 | - | -28.1 | <0.001 |

Thus, the obtained results regarding reduction of the number of EMC calls, number of hospital admissions also provide an opportunity to evaluate economic efficiency of the ICS implementation and potential for saving budget funds at the level of primary health care according to the following indicators: cost savings at the level of research and levels of health care facilities in Sumy.

The potential for saving budget funds (in 2020 prices) was calculated. During the calculations, the following data from the Main Department of Statistics of Sumy Region were used: cost per one day of inpatient treatment in endocrinology department equaled UAH 421.00; average length inpatient treatment in a hospital makes 10.2 bed/days.

Accordingly, the cost savings (E_{inp}) as a result of reducing the need for inpatient treatment amounted to:

$$E_{inp} = 421,0 \times 10,2 \times 14 = 60\,118,8 \text{ (UAH)}.$$

The number of EMC calls decreased by 12.5% among the studied group of patients as a result of implementation of measures to optimize QMC at the primary care level (12 patients). The average cost of one urgent/emergency medical care team departure was UAH 381.33. Accordingly, cost savings (E_{EMC}) amounted to:

$$E_{EMC} = 381,33 \times 12 = 4\,576 \text{ (UAH)}.$$

The total amount of savings at the level of health care institutions of Sumy, on the basis of which the research was conducted, equaled:

$$E_{inp} + E_{EMC} = 60\,118,8 + 4\,576 = 64\,694,8 \text{ (UAH)}.$$

Provided application of the developed ICS to optimize the QmC system at the primary level in all patients with type 2 diabetes under dynamic observation in primary care institutions in Sumy, projected budget savings will make:

- due to a decrease in the need for inpatient treatment by 14.1% (1,110 patients):

$$E_{inp} = 421,0 \times 10,2 \times 1110 = 4\,766\,562 \text{ (UAH)}.$$

- due to a 13.5% decrease in calls for emergency medical teams (1,064 cases):

$$E_{EMC} = 1064 \times 381,33 = 405\,735,1 \text{ (грн)}.$$

Therefore, the projected saving of budget funds for Sumy city will be about UAH 5,172,297.1.

The data obtained during our research demonstrate positive impact of the developed and implemented ICS on health of the population and level of prevention of chronic diseases, in particular type 2 diabetes, on creation of conditions and additional stimuli for ensuring the responsible attitude of patients to comply with doctor's appointments and control state of health. This positively impacts patients' awareness of effect of modified risk factors on their health as well. It has been proven that amidst COVID-19 pandemic and quarantine restrictions, in order to optimize QMC and prevent development of short- and long-term complications of diabetes, it is advisable to introduce an algorithm of dynamic monitoring of patients health condition, which involves their active participation, feedback from the doctor and additional information. The expediency and effectiveness of ICS implementation is confirmed by positive impact on medical and economic indicators of quality.

SECTION 5. VIRUSES

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3.5.1

5.1 Influenza virus infection in human: epidemiology; genetics; pathogenesis; prophylactics

Influenza virus infections is one of the most common uncontrolled infections that are registered on all continents. Influenza is a major global health problem affecting all countries, with approximately one billion cases of seasonal influenza occurring worldwide each year, causing three to five million severe cases, including up to 650,000 respiratory-related deaths with the flu. In addition, new influenza viruses are constantly appearing - they can cause pandemics, which, despite the level of development of modern medicine, can lead to large-scale social disorders and millions of deaths. The peculiarity of the infection is the speed of its spread. Influenza viruses cause annually recurrent respiratory disease in humans with significant impact on human health as well as on economy. In recent years, new properties of the influenza virus have been discovered: the ability to exchange genetic information with animal and bird influenza pathogens; the influenza virus can remain in the human body for a long time after recovery. Although influenza B viruses are almost exclusively found in humans, influenza A viruses (IAVs) circulate in the human population as an annually recurring epidemic disease, and emerge from a huge zoonotic reservoir. Characterized by their ability to rapidly acquire adaptive mutations in a process called antigenic drift, IAV gradually evade the human immune response [348].

Two different genera of the virus family Orthomyxoviridae, influenza A and B, can cause a contagious respiratory disease in humans. Virions have a spherical shape with a diameter of 80-120 nm, less often rod-like and thread-like; consist of a core and an outer lipoprotein shell. The core contains a single-stranded linear fragmented minus-strand RNA, a protein capsid surrounded by an additional membrane - a layer of matrix protein.

The nucleocapsid has a helical type of symmetry. On the surface of the supercapsid shell there are spikes of glycoprotein nature, some of which are

hemagglutinin (HA), others are neuraminidase (NA). Internal structural proteins: nucleocapsid protein (NP) - the main internal protein, three polymerase proteins (PA, PB1, PB2) and matrix protein (M1). Proteins M2 (ion channel), NS1, NS2 are synthesized during virus reproduction. Hemagglutinin (HA) is the main strain-specific antigen of the virus with a high degree of uncontrolled variability. It is the most immunogenic protein that causes the formation of protective antibodies. HA - antigen that causes: formation of virus-neutralizing antibodies; provides adsorption of the virus on cells, in particular human erythrocytes, as a result of which their gluing occurs – hemagglutination.

Neuraminidase (NA) is a virus enzyme that takes part in the entry of the virus into human cells; accelerates the exit of the virus from the cell, preventing the aggregation of viral particles. NA has antigenic properties. Antibodies formed against NA have projective (virus-neutralizing) properties, but do not neutralize the infectious activity of the virus to the same extent as NA.

Hemagglutinin and neuraminidase are factors of influenza virus aggression. Both surface antigens are very variable, which is the reason for the appearance of new antigenic variants of the virus. Influenza A viruses are present in a large number of mammalian species, poultry, and particularly wild birds, with currently 18 or 11 variants known for HA or NA, respectively, where the recently discovered bat-isolates H17/18 and N10/11 seem to be quite distinct from avian and mammalian strains [349].

The genome of the influenza virus is a single-stranded, fragmented "minus" RNA, which closely associated with capsid proteins to form 8 ribonucleoproteins (RNPs) of helical symmetry. Each fragment of RNP is associated with a viral RNA-dependent RNA polymerase.

A characteristic feature of influenza viruses is the variability of HA and NA antigens. The variability of the surface antigens of the influenza virus is related to the fragmentary structure of RNA and occurs in the form of drift and shift. Antigenic drift is minor changes in the NA gene, which are caused by point mutations that lead to minor changes in surface blood pressure. Antigenic shift is a complete replacement of

a gene, which leads to qualitative changes in the subtype of hemagglutinin and neuraminidase and the appearance of fundamentally new antigenic variants of the virus

Genetic shuffling, or reassortment (genetic recombination) is a process that occurs when two strains of influenza A enter the human cell at the same time, an exchange of surface antigens between them occurs, which leads to the formation of new strains of the virus. Newly formed strains of viruses are very virulent and cause pronounced pandemics with a high degree of lethality. Exchange is possible between human and animal viruses. Genetic reassortment of the influenza pathogen can also occur in migrating wild birds with subsequent infection of poultry.

Influenza A virus is more virulent and contagious than influenza B and C viruses. It causes epidemics and pandemics. This is due to the fact that the human influenza A virus contains 2 varieties of neuraminidase (NA1, NA2) and 3 - hemagglutinin (HA1, HA2, HA3), while the B virus contains 1HA and 1NA, respectively, so it only has different serotypes within itself species. Virus C contains only one type of hemagglutinin and does not contain neuraminidase. Antigen variability is very high in influenza type A virus (shift and drift). Duration of immunity is 1-2 years. Circulation of all influenza A virus subtypes is maintained among waterfowl. Influenza A virus is the most virulent and pathogenic to humans of the three serotypes and can cause more serious illness.

Influenza A virus is the most virulent and pathogenic to humans of the three serotypes and can cause more serious illness. There are several varieties of the influenza A virus. Those that have been found in humans: the least documented pandemic of 1889 (H3N8), known as the "Russian flu" [350], followed by the "Spanish flu" of 1918 (H1N1), the "Asian flu" of 1957 (H2N2).), the "Hong Kong flu" in 1968 (H3N2), and the most recent pandemic of 2009 (H1N1), known as "swine flu". It should be noted that the most famous influenza pandemic, the Spanish influenza of 1918, and the most recent pandemic, the swine influenza of 2009, were caused by the H1N1 virus [351].

The Spanish influenza that caused a pandemic in 1918-1919 was caused by the H1N1 virus. The consequences of the pandemic were the death of about 40 million

people. Clinical symptoms and pathological manifestations were mostly limited to the respiratory tract and became the cause of almost 50% of deaths, besides, a significant proportion of the dead was in the age group of 20-40 years. Since scientific laboratories do not have isolates of the H1N1 virus, the biological properties of the virus that caused the Spanish group pandemic are not completely understood. The study of lung tissue samples made it possible to determine the gene sequences of the 1918 influenza virus and indicate an "unusual avian predecessor". The three-dimensional structure of the HA of the H1N1 virus that caused the 1918 influenza pandemic indicates that the hemagglutinin receptor has remnants of an avian progenitor, but has binding properties to human epithelial cell surface receptors. Recent studies, with viruses created by reverse genetics that carry genes obtained from the influenza virus that caused the 1918 influenza pandemic, indicate increased virulence of the HA of this virus. Although these experiments were performed in laboratory animals, the infiltration of the lungs by inflammatory cells and the hemorrhagic pneumonia observed in these mice were signs of the disease in humans in the early stages of the 1918-19 influenza pandemic [352].

Genetic studies of other viruses that caused subsequent pandemics also suggest the combination of avian segments against human viral genes. For example, the influenza virus that caused the 1957 pandemic consisted of HA (H2), NA (N2) and a segment of the viral RNA polymerase gene, PB1 (polymerase base 1) was of avian virus origin, and other gene segments were derived from earlier circulating human virus. The influenza virus that caused the 1968 pandemic had avian HA (H3) and PB1 segments against human viral genes^{15,16}. The acquisition of avian surface antigens allowed these viruses to bypass the human immune response [353]. Influenza pandemics are caused by viruses that possess an HA molecule to which most of the population lacks immunity. Recently, purely avian influenza viruses, including the H5N1, H9N2 and H7N7 subtypes, have been directly transmitted to humans, raising concern over the possibility of a new influenza pandemic among the world's immunologically naive populations. As the viruses responsible for pandemics in the past century were all characterized by the acquisition of HAs from avian viruses, with

the exception of the Russian influenza virus, clues to the molecular changes that give rise to human pandemic strains can be found in the avian reservoir [354].

The influenza B virus exclusively infects humans and birds and is less common than the influenza A virus. The duration of immunity in persons who have undergone an influenza B virus infection lasts 3-5 years. Due to the limited circle of circulation in nature, the antigenic variability of the influenza B virus is limited only to antigenic drift. It is less genetically diverse. The recombination of the influenza B virus with the influenza A virus leads to the development of epidemics.

The influenza C virus infects humans, dogs, and pigs. The absence of mutations means that a person gets influenza C almost once in a lifetime, and as a result, receives a long-lasting strained immunity to this type. An increase in the incidence of influenza C often precedes or accompanies epidemics of influenza A and B. By biological characteristics, virus C is more different from other members of the family of orthomyxoviruses. It is characterized by low reproductive activity in various cellular systems and the presence of receptors on the surface other than those of influenza A and B viruses. Receptor-destructive activity is not associated with neuraminidase, as in influenza A and B viruses, but with the enzyme neuraminidase-0-acetyesterase.

The rapid spread of influenza epidemics is explained by: a short incubation period; variability of the virus; the presence of many types, subtypes, variants of the virus; ease of transfer; with general receptivity; short-term immunity. In temperate regions, seasonal influenza epidemics occur mainly in winter, while in tropical regions, influenza viruses circulate year-round, leading to less regular epidemics.

The entrance gate for the influenza pathogen is the cylindrical epithelium lining the tracheobronchial tree. In these cells, the first cycle of viral replication takes place, lasting about 4-6 hours. The avalanche-like release of mature virions is accompanied by massive cell death, which is clinically manifested by inflammatory phenomena of the respiratory tract and toxemia. The incubation period is short, ranging from a few hours to 1-2 days. Since the replication of the virus occurs in a geometric progression, an extremely high level of toxinemia is reached already on the 1st day of the disease.

Later, in connection with the necrosis of the epithelium and the destruction of the natural protective barrier, the virus from the places of primary localization quickly enters the bloodstream and internal organs with the development of viremia and generalization of the infection. The disease can be mild, sometimes asymptomatic, asymptomatic, moderate or extremely severe

The immunosuppressive effect of the influenza virus leads to the possibility of secondary infection, in particular in the respiratory system - the flu "opens the door" secondary microflora. Therefore, the flu can be accompanied by pneumonia caused by the addition of bacterial flora, mainly staphylococcal. Staphylococcal pneumonia is extremely severe, patients can die very early in the course of the disease. Accompanying chronic diseases can also become more active - tuberculosis, rheumatism, nephritis.

Immunity to influenza infection has been extensively studied and much of what is known is from a mixture of human and animal evidence [355]. Manish M.Patel et.al. [356] described less is known about the effect of immunity in preventing influenza infection versus attenuating illness, and immune correlates of illness attenuation. In a given individual, immunoattenuation is dynamic due to: innate, humoral, and cellular immune responses; responses at mucosal and systemic anatomical compartments; responses to homotypic and heterosubtypic viruses; time-varying immune responses that wane and are boosted by repeated exposures and vaccination; immunosenescence . Adaptive immunity is antigen-specific, stops viral replication and spread, eliminates virus-infected cells, and promotes tissue regeneration. Primary infection and vaccination generates acute and long-term adaptive immune responses through differentiation of naive cells into effector and memory cells. Acute infection is controlled by effector B cells that secrete antibodies and direct cellular responses by effector CD4 helper and CD8 cells; these acute adaptive responses stop replication and clear infection.

The formation of anti-influenza immunity takes place in several stages. 1st stage - activation of factors of non-specific protection (complement, phagocytosis, NK-killers), synthesis of interferon. Effects of IFN- α/β interferon: activation of genes with

direct antiviral activity; protective effect, when cells become immune to viral infection. When a cell is infected with viruses, interferon are synthesized in it. Interferon, which is released from a virus-infected cell, attaches to special receptors and the cell begins to synthesize antiviral proteins. IFN- γ has a positive effect on the activation of the cytotoxic action of NK cells in the foci of infection. The cytotoxic effect of NK-lymphocytes is formed already on the 2nd day after infection.

The 2nd stage is the formation of specific cellular and humoral immunity, which is directed against a certain strain of the virus. There are two types of immunological reactions: against the virion - mostly humoral immunity; impact on a virus-infected cell (these immune reactions are implemented through the coordinated action of various subpopulations of T-lymphocytes). Neutralization of the virus, preventing its attachment to epithelial cells, is carried out by different classes of immunoglobulins. Namely: IgG in the extracellular fluid; IgM in the blood; secretory IgA on the surface of mucous membranes. Immune complexes containing the influenza virus can bind complement, which helps neutralize the virus. The appearance of new influenza virus strains, even with a slight drift of surface antigens, significantly reduces the effectiveness of both post-infectious and post-vaccination immunity. When antigens shift, a new subtype of the virus is formed, against which the immunity formed against other "old" subtypes of the influenza virus is not effective.

The scientific publication Claudia Maria Trombetta et.al. [357] states, that children younger than 5 years old, and especially younger than 2 years old, have a higher risk of developing serious complications related to the flu. Children can also play a key role in the spread of influenza infection by shedding the virus in greater amounts and for longer than adults.

Although the flu can be serious and can affect anyone, adults over the age of 65 have a higher risk of developing serious flu-related complications than younger, healthy adults. In recent years, 70% to 85% of seasonal influenza-related deaths and 50% to 70% of hospitalizations have occurred among subjects aged ≥ 65 years, defined as the elderly. Vaccination is therefore strongly recommended for the elderly to prevent the disease and related complications.

The main methods of prevention and treatment of influenza include vaccination, passive immunoprophylaxis and antiviral chemotherapy.

Vaccination is a method of specific prevention of influenza, which is carried out with live (LAIV) and inactivated (IIV) vaccines.

Live (attenuated) vaccines contain live attenuated (weakened, devoid of virulence) strains of viruses.

Inactivated vaccines are obtained by exposure to microorganisms chemically or by heating. There are whole-virion, split and subunit inactivated vaccines. Whole-virion vaccines contain a purified mixture of inactivated whole viruses and are characterized by high reactogenicity. Split vaccines contain a purified mixture of all virus structures, they are characterized by higher immunogenicity and lower reactogenicity compared to whole-virion vaccines. Subunit vaccines contain only surface antigens of influenza viruses, have the highest degree of purification from impurities and are characterized by the lowest reactogenicity compared to other influenza vaccines.

The effectiveness of vaccination against the influenza virus is 75-90%. While influenza vaccines can be highly effective in adults, there are reduced benefits in young children leaving them vulnerable to infection [358].

WHO annually publishes recommendations on which influenza viruses should be included in influenza vaccines for use in the next epidemic season. WHO recommendations for the inclusion of viruses in annual seasonal vaccines are based on surveillance by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), which plays a key role in global influenza risk assessment and conducts year-round virological surveillance. Based on GISRS surveillance, WHO has recommended appropriate viruses for inclusion in annual seasonal vaccines since 1973. Since 1998, the GISRS has provided biennial recommendations for the composition of seasonal influenza vaccines for the northern and southern hemispheres.

The GISRS network is a global system of health care facilities, whose activities are coordinated by WHO. Currently, it includes 148 National Influenza Centers (NICs), 7 WHO Collaborating Centers (CCs) on influenza, 4 WHO Core Regulatory

Laboratories (ERLs) and 13 Reference Laboratories (H5). When GISRS was established in 1952, only 25 countries had ongoing influenza surveillance and could report to WHO. Currently, more than 127 countries, regions and territories participate in GISRS activities [359].

If, in 2014-2019, GISRS processed an average of 3.4 million samples, over the past two years this figure has increased to 6.7 million samples, in addition, these laboratories have conducted 44.2 million tests for SARS-CoV-2 . GISRS members submit approximately 20,000 influenza virus samples to the WHO Central Committee each year and regularly update weekly influenza information based on laboratory and surveillance reports through the FluNet and FluID systems.

Such activity allows WHO to disseminate risk assessments in a timely manner and notify countries of changes in the epidemic situation from viral infection to influenza. GISRS operates year-round, allowing it to function as a global alert for emerging influenza and other respiratory viruses of public health importance[12].

REFERENCES

1. Weiss, G, Ganz, T, Goodnugh, LT. (2019) Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50. doi:10.1182/blood-201806-856500
2. Derpak, YY, Vydyborets, SV. (2019) Pattern of active blood donors donating for more than 10 years based on the results of laboratory, morphologic, biochemical and biophysical tests of peripheral blood. *Wiad. Lek. tom. LXXII, nr.12, cz.I*, pp. 2344-2347. DOI: 10.36740/Wlek201012144
3. Derpak, YY, Vydyborets, SV. (2019) Pathophysiological substantiation of donations safety based on donors' clinical, laboratory, morphologic, biochemical and biophysical blood test results. In: *Countties: Comparative Analysis: Collective monograph*. Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing", pp. 62-88.
4. Muliarchuk, Oksana, Vydyborets, Stanislav (2021) Characteristics of blood donors, according to the results of complex laboratory tests of peripheral blood. *Scientific Journal of Polonia University Perioydyk Naukowy Akademii Polonijnej.Czestochowa*, 48 (5), 189-197. DOI: <https://doi.org/10.23856/4824>
5. Видиборець, С, Борисенко Д. (2019) Гепсидин, трансферин, феритин: фізіологічна роль як центральних регуляторів обміну заліза в організмію *Science Review*. – 2019. - №10 (27), – С. 8-15. ISSN 2544-9346, DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862
6. Vydyborets, SV, Andriiaka, AO. (2017) Fiziologiczna rol hepsidinu jak zentralnogo regulatora meabolizmu zaliza (oglyad literatury) [The physiological role of hepcidin as a central regulator of iron metabolism (literature review)]. *Simejna medyzyna. Family medicine*, 1(69), 154-157. [in Ukrainian]
7. WHO, Blood safety and availability (2020). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detall/blood-safety-and-availability>
8. Михайленко, МГ, Сулейманова, ЕУ, Тимченко, АС, Дерпак, ЮЮ, Видиборець, СВ. Трансферин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень. *Perspectives of development of science and practice: Abstract of XIII International Scientific and Practice Conference*. Prague, 14-17 December, Czech Republic. Pp.287-292. DOI: 10.46299/ISG.2021.II.XIII
9. Михайленко, МГ, Сулейманова, ЕУ, Тимченко, АС, Дерпак, ЮЮ, Видиборець, СВ. Фізичні властивості і морфологічні зміни еритроцитів активних донорів. *Topical tendencies of science and practice: Abstract of XIII International Scientific and Practice Conference*. Edmonton, 07-10 December, Canada, 2021. pp. 274-280. DOI: 10.46299/ISG.2021.II.XII
10. AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 30th edition — AABB Press: Bethesda, Maryland, 2016. — 120 p.

11. AABB Technical Manual / editor Fung Mark K. — 18th ed. — AABB Press: Bethesda, Maryland, 2014. — 1044 p.
12. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Recommendation No. R (95) 15. — 20th Edition. — European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare: Strasbourg, 2020. — 436 p.
13. Bajdurin S.A. (2018) Klinicheskaia gematologija: rukovodstvo dlja vrachej [Clinical haematology: guide for physicans]. Karaganda: «AKHYR», 400 p.
14. Greer J. P., Arber D.A., Glader B. et al. (Ed.) (2014) Wintrobe's clinical hematology 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2278 p.
15. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
16. Классификация всемирной организации Здравоохранения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная, И.В. Абраменко. Семинары по гематологии. - К., 2001; вып.8. - 35 с.
17. Клиническая онкогематология / Под ред. Волковой М.А. - М.: Медицина, 2001;576 с.
18. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний / Д.Ф. Глузман, И.В. Абраменко, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная / Под. ред. Д.Ф. Глузмана.- К.: Морион, 1998; 334 с.
19. Новик А.А. Классификация злокачественных лимфом. Рекомендации ВООЗ. - Санкт-Петербург: "ЭЛБИ",2000; 125 с.
20. Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin. 2002; 52:23–47.
21. Tamura K., Sawada H., Izumi Y. et al. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is rare, but the proportion of T-CLL is high in Japan. Eur.J. Haematol. 2001; 67(3); 152-157.
22. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Ann. Intern. Med. 1989; 110(3); 236-238.
23. Dighiero G., Binet J.L. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. Engl. J. Med. 2000; 313; 1799-1801.
24. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2); 219-234.
25. CLL Trialists` Collaborative group Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. J.Nath. Cancer Inst. 1999;91; 861-869.

26. Dighiero G., Maloum K., Desaolers B. et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N.Eng.J.Med.* 1998;338; 1506-1514.
27. Montserrat E. Current and developing Chemotherapy for CLL. *Medical Oncology.* 2002; 19;11-19.
28. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 1996;87: 4990–4997.
29. Vuillier F., Claisse J.F., Vandenvelde C. et al. Evaluation of residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients in clinical and bone-marrow remission using CD5-CD19 markers and PCR study of gene rearrangements. *Leuk Lymphoma.* 1992;7:195–204.
30. O'Brien S., Aurodel G., Keating M. Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.*1995;85(2); 307-318.
31. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. *Blood.*1990;75(7);1422-1425.
32. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Is the CHOP regime a good treatment for advanced CLL? Results from two randomized clinical trials. *Leuk. Lymphoma.* 1994;13(5-6);.449-456.
33. Jaksic B., Brugiattelli M. High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL—IGCI CLL-01 trial. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1988;30:437–442
34. Jaksic B., Brugiattelli M., Krc I., et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of an international multicenter randomized trial. *International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna. Cancer.* 1997;79:2107–2114
35. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Long-term results of the CHOP regimen in stage C chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1989; 73; 334-340.
36. Hansen M.M., Anderson E., Birgens H. et al. CHOP versus chlorambucil + prednisolone in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1991;5:97.
37. Rolinski J., Rupniewska Z.M., Kowalewski J. Results of the pilot treatment of 9 patients with chronic lymphocytic leukemia or CLL lymphoplasmacytoid lymphoma by the CHOP protocol. *Acta Haematol. Pol.* 1990;21(2);185-191.
38. Bosch F., Ferrer A., Lypez-Guillermo A. et al. Combined therapy with fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in relapsed/resistant patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001;20. (abstract 2655).

39. Флюдарабин в лечении хронического лимфолейкоза / Н.Г. Габеева, А.В. Пивник, Т.Н. Моисеева и др. Тер . архив. 2000:72(8);42-45.
40. Clavio M., Miglino M., Spriano M., et al. First line fludarabine treatment of symptomatic chronic lymphoproliferative diseases: clinical results and molecular analysis of minimal residual disease. Eur J Haematol. 1998;61:197–203.
41. Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood. 1998;92(4); 1165-1171.
42. Marotta G. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide in elderly patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia refractory to conventional therapy. Haematologica. 2000;85(12); 1268-1270.
43. Stelitano C. et al. Fludarabine treatment in B-cell chronic lymphocytic leukemia: response, toxicity and survival analysis in 47 cases. Haematologica. 1999: 84(4); 317-323.
44. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2000;343(24);1750-1757.
45. Weiss M., Spiess T., Berman E., Kempin S. Concomitant administration of chlorambucil limits dose intensity of fludarabine in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia.1994;8(8);1290-1293.
46. Leparrier M., Chevret S., Casin B.et al. Randomized clinical trial comparing two anthracycline containing regimes (CHOP and CAP) and fludarabine in advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999: 94.(abstract 603a).
47. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Comparison of fludarabine, cyclophosphamide/doxorubicin/prednisone, and cyclophosphamide / doxorubicin/vincristine/prednisone in advanced forms of chronic lymphocytic leukemia: preliminary results of a controlled clinical trial // Semin. Oncol. 1993;20; 21-23.
48. The French Cooperative Group on CLL. Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 696 previously untreated patients. Hematol. Cell Ther. 1997;39;S58-S59.
49. Leparrier M. Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood.2001: 98;2319-2325.
50. Flinn I.W., Byrd J.C., Bennett J.M. et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. Blood. 2000: 96(1); 71-75.

51. Flinn I., Byrd J.C., Seifter E. Fludarabine and cyclophosphamide as first therapy for lymphoproliferative disorders: response rates and toxicity. *Blood*. 1998: 92 (abstract 589a).
52. Flinn I. W., Jemai Y., Bennett J.M. et al. Fludarabine and cyclophosphamide for treatment of primary patients with chronic lymphocytic leukemia . *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001:20 (abstract 2649).
53. Hussein M.A. et al. Encouraging response rate to sequential cyclophosphamide (Cy) followed by fludarabine phosphate (FI) in newly diagnosed B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): a Southwest Oncology Group trial. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001:20 (abstract 305a).
54. Manero G. G., O'Brien S., Cortes J. et al. Results of combination fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001: 20. (abstract 2650).
55. O'Brien S., Kantarjian H., Beran M. et al Fludarabine (FAMP) and cyclophosphamide (CTX) therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL).. *Brit. J. Haematol.* 1996:93(2); 116.
56. O'Brien S.M., Kantarjian H.M., Cortes J. et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:1414–1420
57. O'Brien S.M., Kantarjian H., Keating M. et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001:19(5); 1414-1420.
58. Schmitt B. F., Bergmann M., Busch R. et al. Comparison of fludarabine and combination of fludarabine with cyclophosphamide as first therapy for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results of a controlled clinical trial. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001:20. (abstract 2652).
59. Huhn D., von Schilling C., Wilhelm M. et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98:1326–1331.
60. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 1998;16:2825–2833.
61. Byrd J.D., Murphy T., Howard R.S. et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:2153.
62. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A. et al. Rituximab dose escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:2165.
63. Hainsworth J.D., Litchy S., Burris H.A. et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:4261–4267.

64. Thomas D.A., O'Brien S., Giles F.J. et al. Single agent Rituxan in early stage chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2001;98:364a.
65. Demidem A., Lam T., Alas S., et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm*. 1997;12:177–186.
66. Golay J., Lazzari M., Facchinetti V. et al. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD59. *Blood*. 2001;98:3383–3389.
67. Manshouri T., Do K.A., Wang X. et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. *Blood*. 2003;101(7):2507–2513.
68. Byrd J.C., Peterson B.L., Park K. et al. Rituximab added to fludarabine improves response in previously untreated chronic lymphocytic leukemia: results from CALGB 9712. *Am. Soc. Clin. Oncol*. 2001;20.(abstract 3212).
69. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.L. et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003;101:6–14.
70. Keating M.J., Manshouri T., O'Brien S. et al. A high proportion of true complete remission can be obtained with a fludarabine, cyclophosphamide, rituximab combination (FCR) in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2003;22:569.
71. Keating M.J., Flinn I., Jain V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed: results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554–3556.
72. Montillo M., Cafro A.M., Tedeschi A. et al. Safety and efficacy of subcutaneous Campath-1H for treating residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia responding to fludarabine. *Haematologica*. 2002;87:695–700.
73. Osterborg A., Fassas A.S., Anagnostopoulos A. et al. Humanized CD52 monoclonal antibody CAMPATH-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Brit. J. Haematol*. 1996; 93:151-153.
74. Osterborg A., Fassas A.S., Anagnostopoulos A. et al. Humanized CD52 monoclonal antibody CAMPATH-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Brit. J. Haematol*. 1996; 93:151-153.
75. Ferrajoli A., Thomas D.A., Albitar M. et al. Alemtuzumab for minimal residual disease in CLL. *Blood*. 2003;22:569
76. Kennedy B., Rawstron A., Carter C. et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;99:2245–2247.

77. Elter T., Borchmann P., Reiser M. et al. Development of a new, four-weekly schedule (FluCam) with concomitant application of Campath-1H and fludarabine in patients with relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2003;22:580.
78. Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F. et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:2453–2463.
79. Michallet M., Archimbaud E., Bandini G. et al. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1996;124(3):311–315.
80. Michallet M., Corront B., Hollard D. et al. Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 17 cases. Report from the EB-MTG. *Bone marrow transplantant.* 1991;7:275-279.
81. Schetelig J., Thiede C., Bornhauser M. et al. Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: The Cooperative German Transplant Study Group. *J. Clin Oncol.* 2003;21:2747–2753.
82. Dreger P., Brand R., Hansz J. et al. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia.* 2003;17:841–848.
83. Khouri I., Munsell M., Yajzi S. et al. Comparable survival for nonablative and ablative allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: the case for early intervention. *Blood.* 2000;96:205a.
84. Khouri I.F., Pazepiorka D., Desien van K. et al. Allogeneic blood or marrow transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: timing transplantation and potential effects of fludarabin on acute versus-host disease. *Brit. J. Haematol.* 1997; 97(2);466-473.
85. Esteve J., Villamor N., Colomer D. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: a report of 12 patients from a single institution. *Ann. Oncol.* 1998;9:167–172.
86. Khouri I.F., Keating M.J., Saliba R.M. et al. Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy* 2002;4(3):217–221.
87. Provan D., Bartlett-Pandite L., Zwicky C. et al. Eradication of polymerase chain reaction-detectable chronic lymphocytic leukemia cells is associated with improved outcome after bone marrow transplantation. *Blood.* 1996;88:2228–2235.
88. Krackhardt A.M., Gribben J.G. High-dose therapy and stem cell support in chronic lymphocytic leukemia. In: BD Cheson, ed. *Chronic Lymphoid Leukemias*. Marcel Dekker Inc; 2001:393–415.

89. Chaouchi N., Wallon C., Taieb J. et al. Interferon-alpha-mediated prevention of in vitro apoptosis of chronic lymphocytic leukemia B cells: role of bcl-2 and c-myc. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994;73; 197-204.
90. Sivaraman S., Venugopal P., Deshpande C.G. et al. Effect of interferon- alpha on CD20 antigen expression of B-chronic lymphocytic leukemia. *Cytocines Cell Mol. Ther.* 2000;6(2); 81-87.
91. Jewell A.P. Interferon-alpha, Bcl-2 expression and apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 1996;21(1-2); 43-47.
92. O'Brien S., Kantarjian H., Briran M. et al. Interferon maintenance therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia in remission after fludarabine therapy. *Blood* 1995;86;1298-1300.
93. Ferrata F., Rametta V., Mele G. et al. Recombinant interferon-alpha-2a as maintenance treatment for patients with advanced stages chronic lymphocytic leukemia responding to chemotherapy. *Am. J. Haematol.* 1992;42;45-49.
94. Bajdurin S.A. (2018) *Klinicheskaja gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical haematology: guide for physicans]. Karaganda: «AKHYIP», 400 p. (in Russian).
95. Greer J. P., Arber D.A., Glader B. et al. (Ed.) (2014) *Wintrobe's clinical hematology 13th ed.*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2278 p.
96. Rukavitsin O.A. (Ed.) (2015) *Gematologija: nazional'noe rukovodstvo* [Hematology: national guide]. Moskow: Izdatel'skaja gruppa "GEOTAR-Media", 776 p.
97. Novak V. L., Masljak Z. V., Buzerak N. F., Berg L. E., Primak S. V., Gutor T. G., et al. (2015) *Pokaznyky dijaj'nosti gematologichnoji sluzby Ukrajinny v 2014 rozi* [The performance of the Hematology service of Ukraine in 2014]. Lviv, 42 p. (in Ukrainian).
98. Novak V. L., Masljak Z. V., Ziapka O. M., Buzerak N. F., Gutor T. G., Adzigitova L. V. et al. (2011) *Pokaznyky dijaj'nosti gematologichnoji sluzby Ukrajinny v 2010 rozi* [The performance of the Hematology service of Ukraine in 2010]. Lviv, 36 p. (in Ukrainian).
99. Novak V. L., Masljak Z. V., Ziapka O. M., Kondur B. V., Kasich M. I., Oliinyk G. A., et al. (2008) *Pokaznyky dijaj'nosti gematologichnoji sluzby Ukrajinny v 2007 rozi* [The performance of the Hematology service of Ukraine in 2007]. Lviv, 40 p. (in Ukrainian).
100. Попович МЮ, Рішко МВ. Актуальність та методи діагностики залізодефіцитної анемії в умовах високогір'я Закарпаття [Relevance and methods of diagnosis of iron deficiency anemia in the highlands of Transcarpathia]. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 2020, вип. 2(62), 57-62.
101. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Geneva. World Health Organization. (1992) WHO/MCH/MSM/92.2.

102. Benoist B. [ed.] (2008) Worldwide prevalence of anemia 1993 – 2005. WHO global database of anemia. Geneva. World Health Organization.
103. Eckstein R. P., Symons P. (1996) Iron tablets cause histopathologically distinctive lesions in mucosal biopsies of the stomach and esophagus. *Pathology*, no. 28(2), pp. 142-145.
104. Hamidizade S, Moghadasi J, Hosseinali M, Alavi A.(2008) Causes of irregular using of iron supplements in pregnant and lactating women referring to Brojen health centers in 2005. *J Shahre Kord Unive*, no. 9, pp. 91 – 96 [in Persian].
105. Liabeuf S. et al. (2014) Ulceration of the oral mucosa following direct contact with ferrous sulfate in elderly patients: a case report and a review of the French National Pharmacovigilance Database. *Clin Interv Aging*, no. 9, pp. 737 – 740.
106. Pereira D. I., Couto Irving S. S., Lomer M. C., Powell J. J. (2014) A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol.*, no. 4(14), pp. 103.
107. Serck-Hanssen A1, Stray N. (1994) Esophageal lesions induced by iron tablets. *Tidsskr Nor Laegeforen*. Vol. 114(18), pp. 2129 - 2131.
108. Tolkien Z., Stecher L., Mander A. P., Pereira D.I., Powell J.J. (2015) Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. no.10(2):e0117383.
109. Vydyborets S. V. (2015) Optimal selection of ionic and non-ionic iron preparations for curing: iron deficiency anemia. *Gematologija i perelivanije krvi*, no. 38, pp. 78 – 86.
110. Rumjanzev A. G. (Ed) (2015) *Detskaja gematologija: klinicheskie rekomendazii*. Moskva: GEOTAR – MED, 656 p.
111. Попович МЮ. Структура, функції і біологічна роль трансферину. About the problems of science and practice, tasks and ways to solve them: Abstract of VI International scientific and practical conference, 26-30 October 2020. Milan, Italy; 2020: 240-243. DOI: 10.46299/ISG.2020.II.VI
112. Levina A. A., Kazyukova T. V., Tsvetaeva N. V., Sergeeva A. I., Mamukova Yu. I., Romanova E. A. et al. (2008) Gepsidin kak regulator gomeostasa zeleza [Hepsidin as an iron homeostasis regulator]. *Pediatrics*. vol. 87, no.1, pp. 67 – 74. (in Russian).
113. Видиборець СВ, Андріяка АО. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури). *Сімейна медицина*. 2017, 1 (69): с. 154 – 157.

114. Видиборець С. Діагностична цінність дослідження трансферину на різних стадіях розвитку анемії злоякісного новоутворення у пацієнтів із уротеліальним раком сечового міхура / С. Видиборець, Д. Борисенко // World Science. – 2019. - №12 (52), vol.1, December. – P. 25-31. ISSN 2413-1032, DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122019/6827
115. Видиборець С. Гепсидин, трансферин, феритин: фізіологічна роль як центральних регуляторів обміну заліза в організмі / С. Видиборець, Д. Борисенко // Science Review. – 2019. - №10 (27), – С. 8-15. ISSN 2544-9346, DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862
116. Lanovenko I. I., Timchenko A. S., Zugorka T. N. (2012) Glutathione i oksidativnyj stres [Glutathione and oxidative stress]. Gematologija i perelivanije krovi, no. 34, pp. 138 – 148 (in Ukrainian).
117. Favier A. (2003) The oxidative stress: concept and experimental interest to understand diseases mechanisms and therapeutic approaches. Exp. Biol. and Med. no. 6, pp. 108 – 115.
118. Geisser P. (1998) Iron therapy with special emphasis on oxidative stress. Rorschach (Switzerland): Lopfe – Benz Ag, 128 p.
119. Go Y. – M., Jones D.P. (2010) Redox control mechanisms in the nucleus: mechanisms and functions. Antioxid. Redox Signaling, vol. 13, pp. 489 – 509.
120. Green R. M., Graham M., O'Donovan M. R. et al. (2006) Subcellular compartmentalization of correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity. Mutagenesis, vol. 21, pp. 383 – 390.
121. Pallard'o F. V., Markovic J., Garc'ta J. I., Vina J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. Mol. Aspects Methabol., vol. 30, pp. 77 – 85.
122. Vaiko M., Morris H., Cronin M. (2005) Metals, Toxicity and oxidative stress. Curr. Med. Chem., vol. 12, no. 10, pp. 204 – 208.
123. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. (2010) Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and postpartum. Arch. Gynecol. Obstet. vol. 282, no. 5, pp. 577 – 580.
124. Pasricha S. R., Flecknoe – Brown S. C., Allen K. J., Gibson P. R., McMahon L. P., Olynyk J. K. et al. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a clinical update. Med. J. Aust., vol. 193, no. 9, pp. 525 – 532.
125. available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.
126. Rukavitsyn O. A. (2012) Aktualnie voprosy diagnostiki I lechenija anemii pri chronicheskith zabolevanijach [Topical problems of anemia in chronic diseases diagnostics and treatment]. Klinicheskaja oncogematologia. no. 5(4), pp. 296 – 304 (in Russian).

127. Turner J., Parsi M., Badireddy M. (2020) Anemia. StarPearls [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
128. Wieggersma A.M., Dalman C., Lee B.K. (2019) Association of prenatal Maternal Anemia with Neurodevelopmental Disorders. JAMA Psychiatry, Sept.18. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309.
129. Видиборець С. В. Методика підготовки плазми до біохімічних досліджень / Видиборець С. В., Дерпак Ю. Ю., Борисенко Є. О., Корж А. В., Бублій Ю. С. // Інформаційний лист Вип. 1, № 68-2017 по проблемі «Гематологія та трансфузіологія». - К.: Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, 2017. – 2 с.
130. Stuklov N. I., Semenova E. N. (2013) Zelezodeficitnaja anemija. Sovremennaja taktika diagnostiki i lechenija. Kriterii effektivnosti terapii. [Iron deficiency anemia treatment. What is more important, efficiency or tolerability? Is there an optimal decision?] Zhurnal mezhdunarodnoj meditsiny. no. 1(2), pp. 47 – 55 (in Russian).
131. Vydyborets S. V. (2015) Korrekcija deficita geleza: sovremennye aspekti [Correction of iron deficiency: current aspects]. Gematologija Transfuziologija. Vostochnaja Evropa. no. 1(1), pp. 117 – 122 (in Russian).
132. Видиборець С. В. Гемофілія / С. В. Видиборець, Ю. Ю. Дерпак, Ю. Ю. Попович // Сімейна медицина. – 2018. - № 6(80). – С. 61-66.
133. Мороз Г.І. Гемофілії: навчальний посібник / Мороз Г.І., Видиборець С.В., Гайдукова С.М., Сергієнко О.В., Кучер О.В., Авер'янов Є.В., Гартовська І.Р., Дербеньова Н.О. – К.: НМАПО імені П. Л. Шупика, 2011. – 165 с.
134. Stasyshyn A.V. Hemophilia, aggravated by the inhibitor / In: Molecular pathology in proteins // Edit. D.I. Zabolotny. – New York: Nova Science Publishers, Inc. - 2009. - 191 p.
135. Стасишин О.В. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу і шляхи оптимізації діагностики, лікування та профілактики появи інгібітору у хворих на гемофілію: Автореф. дис. д.мед.н. 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України. – К., 2018. – 48 с.
136. Видиборець С.В. Основи клінічної гемостазіології: навчальний посібник / Видиборець С.В., Мороз Г.І., Гайдукова С.М., Сергієнко О.В., Попович Ю.Ю. // К.: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2012. – 192 с.
137. Eisert S, Mosler K, Laws HJ, Göbel U. Successful use of mycophenolate mofetil and prednisone in a 14-year-old girl with acquired hemophilia A. Thromb Haemost., 2005;93(4):792-793.
138. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ. et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. Haemophilia, 2005;11(1):13-19.

139. Baudo F, de Cataldo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2003; 110(3):311-314.
140. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.*, 2005;80 (1):55-63.
141. Knobe KE, Villoutreix BO, Tengborn LI et al. Factor VIII inhibitors in two families with mild haemophilia A: structural analysis of the mutations. *Haemostasis*, 2000;30(5):268-79.
142. Franchini M. Acquired hemophilia A. *Hematology*, 2006;11(2):119-125.
143. Chng WJ, Sum C, Kuperan P. Causes of isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an acute care general hospital. *Singapore Med J.*, 2005;46(9):450-456.
144. Hay CR, Brown S, Collins PW. et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.*,2006;133(6):591-605.
145. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia. *Haematologica*, 2009; 94: 566-575.
146. Taher A, Abiad R, Uthman I. Coexistence of lupus anticoagulant and acquired haemophilia in a patient with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Lupus*. 2003;12(11):854-856.
147. Collins PW. Management of acquired haemophilia A - more questions than answers. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003;14 Suppl 1:23-27.
148. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmo Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*, 2005;105(6):2287-2293.
149. Delgado J, Jimenez-Yuste V, HernandezNavarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British Journal of Haematology*, 2003; 121(1): 21-35.
150. Von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. *Intensive Care Med.*, 2002;28 Suppl 2:222-227.
151. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost.*, 1997;78(6):1463-1467.
152. Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica*, 2004;89(6):759-761.
153. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.*, 2010;363(19):1791-800.

154. Vil'chevskaja E. Hemophilia v Ukrayine. Situazionnyi analiz, ishodja iz neudovletvorenyh potrebnostej pacientov // Hematology. Transfusiology. Eastern Europa, 2018, vol.4, no.4, pp. 456-465.
155. Hemophilia. Situational analysis of problems in Ukraine. Quantitative research of the international research of the international research Agency IFAK Institute of Gmnh&Co. Available at: http://www.ifak.com.ua/ru/news/gemofilija_analiz_problematyki_v_ukraine1 (access 13.06.18).
156. Unifikovanyj klinichnyj protocol erstrennoj medychnoj dopomogy. Gemofilija. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2014 roku № 34 [Unified clinical protocol of emergency medical care. Hemophilia. Order of Ministry of health of Ukraine from 15.01.2014 no.34].
157. Council of Europe. Resolution CM/Res (2017) 43 on principles concerning haemophilia therapies (replacing resolution CM/Res (2015) 3].
158. Council of Europe. Resolution CM/Res (2017) 43 on principles concerning haemophilia therapies (replacing resolution CM/Res (2015) 3].
159. Сторожаков Г. И., Утешев Д. Б. Некоторые аспекты диагностики и лечения внебольничных пневмоний, вызванных атипичными возбудителями // Лечащий врач. – 2005. – № 8. – С. 34 -39
160. Онофрійчук, О. С., А. М. Гончарук, and Л. О. Фік. "Respiratornyi Mikoplazmoz v Praktytsi Likaria–Pediatra." World Science 7 (2018): 35.
161. Denny, F. W., Clyde,W. A. Jr., and Glezen,W. P. (1971). Mycoplasma pneumoniae disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control. J. Infect. Dis. 123, 74 – 92.doi:10.1093/infdis/123.1.74.16.
162. Раковская И. В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции (Лекция. Ч. II) / И. В. Раковская // Клин. лаб. диагност. – 2005. – № 3. – С. 25–32.
163. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закл. / за ред. В. П. Широбокова. – 2-е вид. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 952 с
164. Заплатников А. Л. Внебольничные пневмонии у детей раннего возраста: принципы антимикробнойтерапии // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 3 -9.
165. Інфекційні хвороби: Підручник / Нікітін Є.В., Андрейчин М.А., Сервецький К.Л., Качор В.О., Головченко А.М., Усиченко Є.М.; За ред.: Є.В. Нікітіна, М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2014. 364 с.
166. Chen,Z. R., Yan,Y. D., Wang,Y. Q., Zhu, H., Shao,X. J., Xu, J.,et al. (2013). Epidemiology ofcommunity-acquired Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection samong hospitalized Chinese children,including relation ships with meteorological factors. Hippokratia 17, 20 – 26.

167. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113(4):701 – 707.
168. Gil, J. C., Cedillo, R. L., Mayagoitia, B. G., and Paz, M.D. (1993). Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. *Ann. Allergy* 70, 23 – 25.17.
169. Салманов А.Г. Стандарты инфекционного контроля / А.Г. Салманов. – Х.: НТМТ. – 2014. – 560 с.
170. Рачина СА, Иваничак НВ, Козлов РС. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. 2016; 4:40–47
171. Charlton CL, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;32(1).
172. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней / Под ред. Лобзина Ю.В.С.-Петербург, Фолиант, 2011. - 384 с.
173. Дзюблик ІВ, Обертинська ОВ, та ін. Швидкі ІХА–тести для етіологічної діагностики інфекційних захворювань людини. Методичні рекомендації. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Київ. 2013;94 с
174. Інфекційні хвороби в дітей: підручник / С.О. Крамарьов, О.Б. Надрага, Л.В. Пипа та ін. ; за ред. С.О. Крамарьова, О.Б. Надраги. – 2-е вид., випр.. – К.: ВСВ «Медицина». – 2016. – 392 с. + 14 с. кольор. вкл. Атлас інфекційних хвороб Андрейчин М.А., Копча В.С., Крамарев С.О. та ін. / за ред. Андречина М.А. Тернопіль: ТДМУ, 2010. - 248 с.
175. Клінічна настанова, заснована на доказах «Грип та гострі респіраторні інфекції». Київ. Національна академія медичних наук України. 2018;141 с.
176. Guallar-Castillón, P.; Gil-Montero, M.; León-Muñoz, L.M.; Graciani, A.; Bayán-Bravo, A.; Taboada, J.M.; Banegas, J.R.; Rodríguez-Artalejo, F. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA Study. *Rev. Espanola Cardiol. (Engl. Ed.)* 2012, 65, 551–558. [CrossRef] [PubMed]
177. Sacks, F.M.; Lichtenstein, A.H.; Wu, J.H.Y.; Appel, L.J.; Creager, M.A.; Kris-Etherton, P.M.; Miller, M.; Rimm, E.B.; Rudel, L.L.; Robinson, J.G.; et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017. [CrossRef] [PubMed]
178. Berger, S.; Raman, G.; Vishwanathan, R.; Jacques, P.F.; Johnson, E.J. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 102, 276–294. [CrossRef] [PubMed]

179. Deng, X.-L.; Liu, Z.; Wang, C.; Li, Y.; Cai, Z. Insulin resistance in ischemic stroke. *Metab. Brain Dis.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
180. McEwen, B.J. The influence of diet and nutrients on platelet function. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014, 40, 214–226. [CrossRef] [PubMed]
181. Snorgaard, O.; Poulsen, G.M.; Andersen, H.K.; Astrup, A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2017, 5, e000354. [CrossRef] [PubMed]
182. Vitale, M.; Masulli, M.; Rivellese, A.A.; Babini, A.C.; Boemi, M.; Bonora, E.; Buzzetti, R.; Ciano, O.; Cignarelli, M.; Cigolini, M.; et al. Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes-The TOSCA.IT Study. *Eur. J. Nutr.* 2016, 55, 1645–1651. [CrossRef] [PubMed]
183. Melina, V.; Craig, W.; Levin, S. Position of the academy of nutrition and dietetics: Vegetarian diets. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2016, 116, 1970–1980. [CrossRef] [PubMed]
184. Benzie, I.F.F.; Choi, S.-W. Antioxidants in food: Content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. *Adv. Food Nutr. Res.* 2014, 71, 1–53. [CrossRef] [PubMed]
185. Office of Dietary Supplements—Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin B12. Available online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/> (accessed on 6 July 2017).
186. Berkow, S.E.; Barnard, N.; Eckart, J.; Katcher, H. Four therapeutic diets: Adherence and acceptability. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2010, 71, 199–204. [CrossRef] [PubMed]
187. Le, L.T.; Sabaté, J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: Findings from the Adventist cohorts. *Nutrients* 2014, 6, 2131–2147. [CrossRef] [PubMed]
188. Makarov V.V. Sovershenstvovanie i vnedrenie sovremennyh metodov i sredstv diagnostiki, terapii i profilaktiki infekcionnyh, invazionnyh i nezaraznyh boleznej zhyvotnyh [Improvement and implementation of modern methods and means of diagnostics, therapy and prevention of infectious, parasitic and non-contagious animal diseases]. *Veterinarnaja patologija.* 2007. №1. P. 187-199 (in Russian).
189. Prokop'eva N.I., Spiridonova M.V. Sovremennye pribory i diagnosticheskie tehnologii v veterinarnoj medicine (obzornyj didakticheskij material). *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2013. No 11. P. 74-75 (in Russian).
190. Skljjarov P.M., Fedorenko S.Ja., Naumenko S.V., Ivanchenko M.M., Onyshhenko O.V., Pasternak A.M., Koshevoj V.I. Innovacijni rozrobky shkoly veterynarnykh reproduktologiv profesora V.P. Koshevogo: dovidnyk. Harkiv: TOV «PromArt», 2019. 130 p. (in Ukrainian).

191. Koshevoj V.P. (Ed.). Ozonomists'ki preparaty ta i'h vykorystannja u veterynarnij reproduktologii' (metodychni rekomendacii') [Ozonomizing drugs and their use in veterinary reproductive medicine (methodological recommendations)]. Harkiv, 2014. 81 p. (in Ukrainian).
192. Koshevoj V.P. (Ed.). Termografichna diagnostyka u veterynarnomu akusherstvi, ginekologii' ta andrologii' (metodychni rekomendacii') [Thermographic diagnostics in veterinary obstetrics, gynecology and andrology (methodical recommendations)]. Harkiv, 2013. 52 p. (in Ukrainian).
193. Koshevoj V.P. (Ed.). Kompleksni preparaty, stvoreni na osnovi nano-biomaterialiv ta i'h vykorystannja u veterynarnij reproduktologii' (metodychni rekomendacii') [Complex drugs created on the basis of nano-biomaterials and their use in veterinary reproductive medicine (methodical recommendations)]. Dnipropetrovs'k: Porogy, 2016. 110 p. (in Ukrainian).
194. Koshevoj V.P., Ivanchenko M.M., Skljarov P.M., Fedorenko S.Ja., Naumenko S.V., Besedovs'kyj V.P., Onyshhenko O.V., Konovalenko K.S. Fitobary: rozrobka metodyk otrymmannya z nyh preparativ dlja vykorystannja u veterynarnomu akusherstvi, ginekologii' ta andrologii' [Phytobars: development of methods of obtaining drugs from them for use in veterinary obstetrics, gynecology and andrology]. Problemy zooinzhenerii' ta veterynarnoi' medycyny. Harkiv: RVV HDZVA, 2010. Is. 21, part 2, vol. 1. P. 142-147 (in Ukrainian).
195. Mal'ceva B.M. Sovremennye metody diagnostiki beremennosti i besplodija zhivotnyh [Modern methods for diagnosing pregnancy and infertility in animals]. Veterinarija. Referativnyj zhurnal. 2004. No 1. P. 112 (in Russian).
196. Berezhkov D.V., Moskvicheva M.G., Litvinenko I.V. Sovremennye vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovanija v akusherstve i ginekologii v chastnoj medicinskoj klinike [Modern possibilities of ultrasound examination in obstetrics and gynecology in a private medical clinic]. Medicinskaja vizualizacija. 2015. No 3. P. 114-122 (in Russian).
197. Papp Z., Fekete T. The evolving role of ultrasound in obstetrics/gynecology practice. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2003. Vol. 82, Is. 3. P. 339-346.
198. Lahiri B.B., Bagavathiappa, S., Jayakumar T., Philip J. Medical applications of infrared thermography: a review. Infrared Physics & Technology. 2012. Vol. 55, Is. 4. P. 221-235.
199. Ljah A.L., Hovajlo E.V. Hovajlo V.A., Tolkach A.N. Teplovizionnye issledovanija v veterinarnej medicine: prakticheskoe rukovodstvo [Thermal imaging research in veterinary medicine: a practical guide]. Vitebsk: VGAVM, 2021. 26 p. (in Russian).

200. Mitjashova O.S., Gusev I.V., Lebedeva I.Ju. Obmen veshhestv i reproduktivnaja funkcija v poslerodovoj period u korov-pervotelok pri vvedenii im jekstrakta placenty [Metabolism and reproductive function in the postpartum period in first-calf heifers with the introduction of placenta extract]. Sel'skoho-zajstvennaja biologija. 2017. No 2. P. 323-330 (in Russian).
201. Skliarov P., Fedorenko S., Naumenko S., Koshevoy V., Pelyh K. The development of phyto- and tissue origin medicines for veterinary reproductive issues. Scientific Horizons. 2021. Vol. 24, No. 8. C. 15-25.
202. Re L., Mawsouf M.N., Menéndez S., León O.S, Sánchez G.M., Hernández F. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. Arch. Med. Res. 2008. Vol. 39, Is. 1. P. 17-26.
203. Gupta R., Sharma V. Applications of nanoparticles in veterinary diagnostics, therapeutics and research. Journal of immunology and immunopathology. 2016. Vol. 18, Is. 1. P. 13-18.
204. Borysevych V.B. (Ed.) Zdobutky nanotehnologii' v likuvanni ta profilaktyci hvorob tvaryn. Nanoveterynarija (vprovadzhenja innovacijnyh tehnologij) [Achievements of nanotechnology in the treatment and prevention of animal diseases]. Kyi'v: Lira, 2009. 182 p. (in Ukrainian).
205. Skljarov P.M., Fedorenko S.Ja., Naumenko S.V., Onyshhenko O.V., Ivanchenko M.M., Klochkov V.K., Jefimova S.L., Prudnikov V.G., Maljukin Ju.V. Zastosuvannja nanobiomaterijaliv u veterynarnij reproduktivnij medicini [Application of nanobiomaterials in veterinary reproductive medicine]. Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii. 2021. Vol. 19, No 2. P. 445-473 (in Ukrainian).
206. Bezuglyj M.D. Metody biotehnologii' vidtvorennja sil's'kogospodars'kyh tvaryn [Biotechnology methods of reproduction of agricultural animals]. Harkiv: Harkivs'kyj biotehnologichnyj centr, 2002. 160 p. (in Ukrainian).
207. Jablons'kyj V.A., Jablons'ka O.V., Zhelavs'kyj M.M. Aktual'ni problemy biotehnologii' vidtvorennja tvaryn [Actual problems of animal reproduction biotechnology]. Naukovyj visnyk NUBiP Ukrainy. 2015. Vol. 221. P. 165-169 (in Ukrainian).
208. Давыдова С.В., Федоров А.Г. Оперативная эндоскопия, хирургические энергии: электрокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция. радиоволновая хирургия, эндоклипирование. М.: Российский университет дружбы народов. 2008 г. - 102с.
209. Petros Benias, David L. Carr-Locke. Principles of Electrosurgery. In: ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography). Second Edition /editors Todd H. Baron et al. - Elsevier Saunders, 2013. – P. 80 - 84.
210. Nader N Massarweh, Ned Cosgriff, Douglas P Slakey. Electrosurgery: History, Principles, and Current and Future Uses//Journal of the American College of Surgeons. 2006 Mar; 202(3):520-30. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.017.

211. Anshika Lekhi, JS Chowhan, RK Mishra. Perspective of Electrosurgical Sources in Minimal Access Surgery // World Journal of Laparoscopic Surgery, September-December 2016; 9 (3): 130-137.
212. J. F. Rey, U. Beilenhoff, C. S. Neumann, J. M. Dumonceau. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Technical guideline: the use of electrosurgical units // Endoscopy 2010; 42: 764–771.
213. Mohsen Mahmoud El-Sayed, Ertan Saridogan. Principles and safe use of electrosurgery in minimally invasive surgery // Gynecol. Pelvic. Med. 2021; 4:6. P.1-14.
214. <https://www.rigelmedical.com/gb/support/guides/electrosurgery/20-electrosurgical-guidance-booklet/>.
215. Дідух В. Д. Біологічна фізика з фізичними методами аналізу : навч. пос. / В. Д. Дідух, Ю. А. Рудяк, О. А. Багрій-Заяць. — Тернопіль. 2021.—305 с.
216. Долецкий С.Я., Драбкин Р.Л., Ленюшкин А.И. Высокочастотная электрохирургия. - М.: Медицина. 1980. – 199 с.
217. Драбкин Р.Л., Левинсон А.Р. Электрохирургия и вопросы безопасности. - М. 1977. - 51с.
218. Белов С.В. Исследование физических процессов, выбор параметров и повышение эффективности работы электрохирургической аппаратуры при биполярной электрокоагуляции // Дисс. на соискание ученой степени к.т.н.. - М. 1979. - 176 с.
219. Драбкин Р.Г. Аналитическое исследование температуры в ткани при моноактивной коагуляции // Медицинская техника, №2. 1973.- С.16 - 21.
220. Ливенсон А.Р., Драбкин Р.Л., Белов С.В. Вопросы безопасности электрохирургической аппаратуры // - М. Мед. техника, №4. 1987. - С. 31-37.
221. Седов В.М., Семенов Г.М., Юрлов В.В., Петришин В.Л., Кораблин Н.М., Бойкова Н.В. Некоторые особенности морфологических изменений ткани печени при электровоздействии // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. - том 160, №4. 2001. - С.27 - 31.
222. Аронов А.М., Белик Д.В., Омигов В.М. К вопросу об особенностях аппаратной реализации электрохирургических операций на легких // Сибирский медицинский журнал, №2. 2000. - С.38.
223. ДСТУ 3798-98 (IEC 601-1-88). Вироби медичні електричні. Загальні вимоги безпеки (Частина I.)
224. The Association of Surgeons in Training web site. Principles of electrosurgery. Available from: http://www.asit.org/assets/documents/Principals_in_electrosurgery.pdf. Accessed February 2, 2013.

225. Eggleston J, von Maltzahn W. Electrosurgical devices. In: Bronzino J, editor. The biomedical engineering handbook. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2000.
226. Arash Taheri, Parisa Mansoori, Laura F. Sandoval, Steven R. Feldman, Daniel Pearce and Phillip M. Williford. Electrosurgery. Part II. Technology, applications, and safety of electrosurgical devices // J. Am. Acad. Dermatol. April 2014. Volume 70, Number 4. P. 1-12.
227. Белов С.В. Исследование принципов электрохирургических воздействий и разработка научных основ проектирование аппаратов и устройств для высокочастотной электрохирургии // Дисс. на соискание ученой степени д.т.н.. - М. 2004.- 255 с.
228. Высокочастотный хирургический аппарат. Заявка на изобретение 4009819, ФРГ, МКИ А61 В17/39, 1991.
229. ЭХА с регулируемым выходом, патент 4574801, США, МКИ А61 В 17/39, 1986.
230. Высокочастотный генератор мощности. Заявка 3805921, ФРГ. 01.01.1989.
231. Белов С.В., Поддубный В.Г., Суров А.Е. и др. ЭХВА с микропроцессорной системой управления для эндоскопии "Эндотом -1". Мед. Техника, №2. 1990. - С. 41 - 43.
232. А.с. Ru 2204351 С2 А61 В 18/12. Белик Д.В. Импедансный электрохирургический аппарат. Приор. 25.06.2001.
233. Электрохирургический аппарат с импедансной обратной связью и возможностью регулирования импеданса. Патент РСТ 94/24951, А61 В 17/39.
234. Тканесохраняющая высокочастотная электросварочная хирургия. Атлас. Под ред. Б.Е. Патона и О.Н. Ивановой. - Киев. НАНУ. 2009. - 199 с.
235. Патон Б.Е. Электрическая сварка мягких тканей в хирургии// Автоматическая сварка, №9. 2004. - С. 7-11.
236. Патент на винахід Україна 75342. Спосіб зварювання м'яких тканин тварин і людини. Патон Б.Е., Лебедєв В.К., Лебедєв О.В., Масалов Ю.О., Иванова О.М., Захараш М. П., Фурманов Ю.О. Опубл.17.04.2006. Бюл. №4, 2006 р.
237. Абизов Р.А., Божко Н.В., Белоусова А.О. Морфологічна характеристика тканин шії при ларингектомії із застосуванням електрозварювальних технологій // Хірургія України, № 4 (28). 2008. - С. 47-52.
238. Захараш Ю.М. Діагностично-лікувальна тактика при механічній жовтяниці з використанням мініінвазивних та електрозварювальних технологій: Дис. ... канд. мед. наук. — К. 2008. — 362 с.
239. Бондар Г.В., Купрієнко М.В., Волос Л.І. та ін. Високочастотне біологічне зварювання тканин в онкогінекології. – Донецьк: «Каштан». 2010. - 264 с.

240. Патон Б.Є., Булавін Л.А., Актан О.Ю. та ін. Структурні перетворення колагену при електрозварюванні м'яких біологічних тканин // Доповіді Національної академії наук України, No 2. 2010. - С. 94-102.
241. O. Linchevskyy, A. Makarov, V. Getman, Lung Sealing Using the Tissue-Welding Technology in Spontaneous Pneumothorax, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 37(5) (2010) 1126-1128.
242. N. Umanets et al, High-Frequency Electric Welding: a Novel Method for Improved Immediate Chorioretinal Adhesion in Vitreoretinal Surgery, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 252 (11) (2014) 1697-1703.
243. Сидорець, В.М., Дубко А.Г. Розподіл струму в електродах електрохірургічних інструментів при зварюванні біологічних тканин // Восточно-Европейский журнал передовых технологий, No3. 2015. - С. 24-28.
244. Лебедев, А. В., Дубко А.Г. Особенности применения теории контактной сварки металлов к сварке живых тканей. // Технічна електродинаміка. Вип. 2. 2012. — С. 187–192 .
245. Вазина, А. А. Васильева А.А., Ланина Н. Ф. Исследование молекулярной и наноструктурной динамики биологических тканей под влиянием высокочастотной электрохирургической сварки //Известия РАН. Серия физическая, том 77, No 2. 2013. - С. 168–172.
246. Уманец Н.Н., Пасечникова Н.В., Науменко В.А. и др. Эндорезекция меланомы сосудистой оболочки глазного яблока с использованием высокочастотной электросварки биологических тканей // Офтальмологический журнал, No4. 2016. - С. 11-14.
247. V. Sydorets, A. Dubko, Increase of Efficiency of Electrosurgical Tools for Welding of Live Biological Tissues, 2nd International Conference on Intelligent Energy and Power Systems (IEPS-2016), Kyiv, Ukraine (2016) 236-238.
248. Лебедев А.В., Дубко А.Г. Применение электросварки живых тканей в хирургии (обзор) //Медицинская техника, No 1. 2020 . - С.51-55.
249. Biopharmaceutical characteristics of a suppository base containing poly (oxyethylene)-poly (oxypropylene) copolymer, *Unilube. I. Effects of a suppository base containing Unilube 70DP-950B on release and rectal absorption of aminopyrine in rabbit / S. Itoh, N. Morishita, M. Yamazaki [et al.] // J. Pharmacobiodyn. – 1987. – Vol. 10, N 4. – P. 173–179.*
250. Effect of the suppository base on progesterone delivery from the vagina / J. H. Price, H. Ismail, R. H. Gorwill, I. R. Sarda // *Fertil. Steril. – 1983. – Vol. 39, N 4. – P. 490–493*

251. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учеб. для студ. учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060108 “Фармация” по дисциплине “Фармацевтическая технология” / А. С. Гаврилов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 618 с.
252. Гроссман В. А. Фармацевтическая технология : учеб. пособие для мед. училищ и колледжей, для студ. учреждений среднего проф. образования, обучающихся по специальности 060301.51 “Фармация” по дисциплине “Фармацевтическая технология” / В. А. Гроссман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 315 с.
253. U.S. Pharmacopeial Convention [Electronic resource]. – Way of access : URL : <http://www.usp.org/> . – Title from the screen.
254. Touitou E. New hydrophilic vehicle enabling rectal and vaginal absorption of insulin, heparin, phenol red and gentamicin / E. Touitou, M. Donbrow, E. Azaz // J. Pharm. Pharmacol. – 1978. – Vol. 30, N 10. – P. 662–663.
255. Holyhead E. M. The regeneration of rectal epithelium in the rat following wounding with suppositories of polyoxyethylene (23) lauryl ether / E. M. Holyhead, N. W. Thomas, C. G. Wilson // Br. J. Exp. Pathol. – 1983. – Vol. 64, N 4. – P. 456–461.
256. Hussain A. The vagina as a route for systemic drug delivery / A. Hussain, F. Ahsan // J. Control Release. – 2005. – Vol. 103, N 2. – P. 301–313.
257. Scranton A. B. Preface / A. B. Scranton, N. A. Peppas // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1993. – Vol. 11, N 1/2. – P. vii–viii.
258. The role of various surfactants on the release of salbutamol from suppositories / J. Hanaee, Y. Javadzadeh, S. Taftachi [et al.] // Farmaco. – 2004. – Vol. 59, N 11. – P. 903–906.
259. Handbook of pharmaceutical excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, P. J. Weller. – 4th ed. – London ; Chicago : Pharmaceutical Press ; Washington, DC : American Pharmaceutical Association, 2003. – xxii, 776 p.
260. Buhler V. Pharmaceutical technology of BASF excipients [Electronic resource] / V. Buhler. – Way of access : URL : http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/Komplett_Pharmaceutical_Technology_pdf . – Title from the screen.
261. Noordin M. I. Thermostability and polymorphism of theobroma oil and palm kernel oil as suppository bases / M. I. Noordin, L. Y. Chung // J. Therm. Anal. Calorim. – 2009. – Vol. 95, N 3. – P. 891–894.
262. Woolfson A. D. Intravaginal drug delivery technologies / A. D. Woolfson, M. J. Rathbone, J. Hadgraft, M. S. Roberts // Drugs Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 126. – P. 759–774.

263. Exploring novel approaches to vaginal drug delivery / S. Gupta, R. Gabrani, J. Ali, S. Dang // *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 82–94.
264. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems / ed. by A. Katdare, M. V. Chaubal. – New York ; London : Informa Healthcare, 2006. – xvii, 452 p
265. Raoa I. J. A study of strain-induced crystallization of polymers / I. J. Raoa, K. R. Rajagopal // *Int. J. Solids and Struct.* – 2001. – Vol. 38, N 6/7. – P. 1149–1167.
266. Niazi S. K. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations / S. K. Niazi. – 2nd ed. – New York : Informa Healthcare, 2009. – Vol. 6 : Sterile products. – 464 p.
267. Woolfson A. D. Drug delivery by the intravaginal route / A. D. Woolfson, R. K. Malcolm, R. Gallagher // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 2000. – Vol. 17, N 5. – P. 509–555.
268. Матей Мікуліч 10 провідних фармацевтичних компаній світу за кількістю оригінальних препаратів станом на 2022 рік – 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/791323/top-pharma-companies-by-number-of-originated-drugs/> станом на 11.05.2022
269. Матей Мікуліч Фармацевтичні продукти-лідери за обсягом продажів у всьому світі у 2021 році – 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/258022/top-10-pharmaceutical-products-by-global-sales-2011/> станом на 27.08.2022
270. Матей Мікуліч Провідні фармацевтичні компанії світу на основі прогнозованих продажів у 2022 році – 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/1201485/top-pharmaceutical-companies-by-sales-forecast/> станом на 22.02.2022
271. Хронологія історії компанії Pfizer [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/about/history> станом на 12.10.2022
272. Список продукції Pfizer [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/products/product-list> станом на 12.10.2022
273. Дослідницький центр Андовер, Массачусетс [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/andover-massachusetts> станом на 20.10.2022
274. Дослідницький центр Боулдер, Колорадо [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/boulder-colorado> станом на 20.10.2022
275. Дослідницький центр Кембридж, Массачусетс [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/cambridge-massachusetts> станом на 20.10.2022
276. Дослідницький центр Гротон, Коннектикут [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/groton-connecticut> станом на 20.10.2022

277. Дослідницький центр Ла-Хойя, Каліфорнія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/la-jolla-california> станом на 20.10.2022
278. Дослідницький центр Перл Рівер, Нью-Йорк [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/pearl-river-new-york> станом на 20.10.2022
279. Дослідницький центр Сент-Луїс, Міссурі [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/st-louis-mo> станом на 20.10.2022
280. Дослідницький центр Сендвіч, Англія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pfizer.com/sandwich-uk> станом на 20.10.2022
281. Конвеєр Pfizer [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/product-pipeline/Pipeline_Update_28JUL2022_0.pdf?v9aJurw3hqVCO8AwGCx9M_cnB3qJiKSc станом на 28.08.2022
282. Хронологія історії компанії Johnson & Johnson [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ourstory.jnj.com/timeline> станом на 13.10.2022
283. Матей Мікуліч Продажі найкращих фармацевтичних продуктів Johnson & Johnson з 2018 по 2021 рік – 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/266405/global-revenue-of-johnson-und-johnsons-pharmaceutical-segment-by-product/> станом на 21.02.2022
284. Дослідницький центр JLABS @ Шанхай [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinovation.com/jlabs/locations/jlabs-shanghai> станом на 20.10.2022
285. Дослідницький центр JLABS @ Південний Сан-Франциско [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinovation.com/jlabs/locations/jlabs-ssf> станом на 20.10.2022
286. Дослідницький центр JLABS @ Х'юстон, Техас [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinovation.com/jlabs/locations/jlabs-tmc> станом на 20.10.2022
287. Дослідницький центр JLABS @ Торонто [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinovation.com/jlabs/locations/jlabs-toronto> станом на 20.10.2022
288. Дослідницький центр JLABS @ Вашингтон [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinovation.com/jlabs/locations/jlabs-toronto> станом на 20.10.2022
289. Дослідницький центр JPOD @ Бостон [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinovation.com/jlabs/locations/jpod-boston> станом на 20.10.2022
290. Дослідницький центр JPOD @ Філадельфія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinovation.com/jlabs/locations/jpod-philadelphia> станом на 20.10.2022

291. Дослідницький центр JLABS @ Сан-Дієго [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://jnjinnoation.com/jlabs/locations/jlabs-san-diego> станом на 20.10.2022
292. Фармацевтичний конвеєр Johnson & Johnson [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.investor.jnj.com/pharmaceutical-pipeline-information> станом на 18.10.2022
293. Хронологія історії компанії Roche [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/about/history> станом на 14.10.2022
294. Матей Мікуліч Розподіл доходів підрозділу Roche Pharmaceuticals у 2020 та 2021 роках за терапевтичними напрямками – 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/266528/revenue-distribution-of-roche-pharmaceuticals-by-therapy-area/> станом на 03.02.2022
295. Roche фармацевтичні рішення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/solutions/pharma/#67916b85-0b8d-44de-b762-70a48cccef3c> станом на 14.10.2022
296. Дослідницький центр Базель, Швейцарія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/innovation/structure/rnd-locations/pharma-basel> станом на 20.10.2022
297. Дослідницький центр Копенгаген, Данія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/innovation/structure/rnd-locations/pharma-copenhagen> станом на 20.10.2022
298. Дослідницький центр Пенцберг, Німеччина [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/innovation/structure/rnd-locations/pharma-munich> станом на 20.10.2022
299. Дослідницький центр Нью-Йорк, США [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/innovation/structure/rnd-locations/pharma-new-york> станом на 20.10.2022
300. Дослідницький центр Велвін-Гарден-Сіті, Англія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/innovation/structure/rnd-locations/pharma-welwyn> станом на 20.10.2022
301. Дослідницький центр Цюрих, Швейцарія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/innovation/structure/rnd-locations/pharma-zurich> станом на 20.10.2022
302. Портфоліо розробки продуктів Roche [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.roche.com/solutions/pipeline/#f24b5f67-0000-422b-b6a0-68b7d67a513d> станом на 18.10.2022
303. Хронологія історії компанії Novartis [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.novartis.com/about> станом на 14.10.2022

304. Радіофармацевтичні препарати Novartis [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.adacap.com/products/> станом на 14.10.2022
305. Матей Мікуліч Розподіл доходу Novartis AG від фармацевтики за напрямками терапії у 2020 та 2021 роках – 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/696248/novartis-pharmaceutical-revenue-share-by-therapy-area/> станом на 02.02.2022
306. Портфолію глобальних продуктів Novartis [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.novartis.com/about/products> станом на 14.10.2022
307. Місця наукових дослідницьких центрів Novartis [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.novartis.com/research-development/research-locations> станом на 20.10.2022
308. Фармацевтичний конвеєр Novartis [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.novartis.com/research-development/novartis-pipeline> станом на 18.10.2022
309. Історії компанії AbbVie [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.abbvie.com/landing/a-history-of-impact.html> станом на 14.10.2022
310. Список продуктів AbbVie [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.abbvie.com/our-science/products.html> станом на 14.10.2022
311. AbbVie по всьому світу [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.abbvie.com/careers/abbvie-around-the-world.html> станом на 21.10.2022
312. Фармацевтичний конвеєр AbbVie [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline.html> станом на вересень 2022
313. Історія компанії Merck & Co [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.merck.com/company-overview/history/> станом на 17.10.2022
314. Список глобальних продуктів Merck & Co [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.merck.com/products/> станом на 17.10.2022
315. Список продуктів для України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.msd.ua/research/focus-areas-overview/products/> станом на 17.10.2022
316. Місця наукових дослідницьких центрів Merck & Co [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.merck.com/research/rd-locations/> станом на 20.10.2022
317. Фармацевтичний конвеєр Merck & Co [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.merck.com/research/product-pipeline/> станом на 02.09.2022
318. Матей Мікуліч. Прогнозована десятка найкращих фармацевтичних продуктів за виручкою в США у 2026 році – 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.statista.com/statistics/314585/leading-pharmaceutical-products-by-revenue-in-the-us/> станом на 27.09.2021

319. Л.Т.Литвиненко Р.П. Морозова, О.П. Володіна. Вміст неомілювальних речовин у кристалічній фруктозодифосфатальдолази м'язів кролів у нормі і за атеросклерозу // Укр. біохім. журн. - 1976.- 48, №5.-С. 604-607.
320. Р.П. Морозова, И.А. Николенко, Н.В. Канивец. Разделение экстракта липидов крови и тканей животных и выделение из него сквалена и стеринов // Укр. біохім. журн. - 1982. - 54, №4. - С. 432-436.
321. Донченко Г.В. /Биохимия убихинона (Q). Издательство «Наукова думка»,- 1988,-240с.
322. Кушмурадова К. ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК БЕТА-КАРОТИНА НА ОРГАНИЗМ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА International Conference on Developments in Education Hosted from Bursa, Turkey <https://econferencezone.org> Oct. 26th 2022. -P.342-346.
323. Цзян Ю.В., Сунь Ч.Х., Тонг В.В. и др. Потребление с пищей и циркулирующие концентрации каротиноидов и риск диабета 2 типа. *Adv Nutr* 2021; 12:1723-1733.
324. Юань С., Фонделл Э., Ашеро А. и др. Долгосрочное потребление синтетических каротиноидов положительно связано с субъективной когнитивной функцией в позднем возрасте в проспективном исследовании женщин в США. / *J Nutr.* 2020;150:1871-1879.
325. Nemilä H. Влияние β-каротина на смертность курильщиков-мужчин зависит от курения и витаминов С и Е: свидетельство против однородного действия питательных веществ. *J Nutr Sci.* 2020;9:11.
326. Цзян Ю.В., Сунь Ч.Х., Тонг В.В. и др. Потребление с пищей и циркулирующие концентрации каротиноидов и риск диабета 2 типа. *Adv Nutr* 2021; 12:1723-1733. И.М.
327. Зубарева, Е.В. Ляпустина. Влияние аминокислот на развитие гриба *BLAKESLEA TRISPORA* продуцента β -каротина /Вопросы химии и химической технологии, 2010, №6 с.37-41.
328. И.А. Николенко, Р.П. Морозова. Хроматографическое разделение 7-дегидрохолестерина, холестерина, латостерина и метастенола с использованием гидрофобизированных тонких слоев сорбента //Химия, биохимия и технология производства витаминов D, их применение в медицине и животноводстве. - Материалы II симпозиума, Киев, 1972. Из-во „Наукова думка", Киев. - 1972. - с. 24.
329. В.П. Вендет., Л.А. Чугуева. Реакция на стеринны //Вопр. мед. химии. -1956.- 2, №3.-С. 227-230.
330. Ю.Д. Холодова. Л.А. Чугуева. Применение реакции для количественного определения энзимов // Химия природн. соед. -1977. -№2.- С. 227-230.

331. Rothblat G.H., Martak D.S., Kritchevsky D. A Qualitative Colometric Assay for Squalene // *Anal. Biochem.* - 1962. - 4, N 1. - P. 52-56.
332. Silva C, Lopes R, de Goes Bay Jr O et al. Health Opportunities to Improve Primary Health Care in the Context of COVID-19: Scoping Review *JMIR Hum Factors* 2022;9(2):e35380. URL: <https://humanfactors.jmir.org/2022/2/e35380>. DOI: 10.2196/35380.
333. Donabedian A. Epigenomics. In: *An introduction to quality assurance in health care*. New York: Oxford University Press; 2002.
334. Rawaf S, Allen LN, Stigler FL et al. Global Forum on Universal Health Coverage Primary Health Care. Lessons on the COVID-19 pandemic, for and by primary care professionals worldwide. *Eur J Gen Pract* 2020 Dec;26(1):129-133. DOI: 10.1080/13814788.2020.1820479.
335. Garattini L, Badinella Martini M, Mannucci PM. Improving primary care in Europe beyond COVID-19: from telemedicine to organizational reforms. *Intern Emerg Med* 2021 Mar;16(2):255-258. DOI: 10.1007/s11739-020-02559-x.
336. Liao C, Chang W, Yu W, Toh HS. Management of acute cardiovascular events in patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med* 2020 Dec 30;21(4):577-581. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.140.
337. Waqas A, Teoh SH, Lapão LV, Messina LA, Correia JC. Harnessing telemedicine for the provision of health care: bibliometric and scientometric analysis. *J Med Internet Res* 2020 Oct 02;22(10):e18835. DOI: 10.2196/18835.
338. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1):4-6. doi: 10.2337/dc21-Srev.
339. Sun H, Saeedi P, Karuranga S. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183, 109119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
340. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th ed, issue 2021*. [Electronic resource]. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
341. Atlas of diabetes in Ukraine. [Electronic resource]. Available at: <https://diabetesatlas.com.ua/>.
342. Heald AH, Stedman M, Davies M, Livingston M, Alshames R, Lunt M, et al. Estimating life years lost to diabetes: outcomes from analysis of National Diabetes Audit and Office of National Statistics data. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020;9:183-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097%2FXCE.0000000000000210>.
343. Chan JCN, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2020;396(10267):2019–82. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6).

344. Fisher L, Polonsky WH, Hessler D, Potter MB. A practical framework for encouraging and supporting positive behaviour change in diabetes. *Diabet Med.* 2017; 34:1658–1666. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.13414>.
345. Klonoff, David C. Behavioral theory: the missing ingredient for digital health tools to change behavior and increase adherence. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2019;13(2):276-281. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296818820303>.
346. Wu, Y, Yao, X, Vespasiani, G. Mobile app-based interventions to support diabetes self-management: a systematic review of randomized controlled trials to identify functions associated with glycemic efficacy. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2017;5(3):e35. DOI:10.2196/mhealth.6522.
347. Hingle, M, Patrick, H, Sacher, PM, Sweet, CC. The intersection of behavioral science and digital health: the case for academic-industry partnerships. *Health Educ Behav.* 2018;46(1):5-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1090198118788600>.
348. Peteranderl C., Herold S., Schmoltdt C. *Human Influenza Virus Infections // Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37(04): 487-500
349. Wu Y, Wu Y, Tefsen B, Shi Y, Gao GF. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11. *Trends Microbiol* 2014; 22 (4): 183-191
350. Valleron A.J., Cori A, Valtat S, Meurisse S, Carrat F, Boëlle PY. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (19) 8778-8781
351. Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (1) 15-22
352. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, Hatta Y, Kim JH, Halfmann P, Hatta M, Feldmann F, Alimonti JB, Fernando L, Li Y, Katze MG, Feldmann H, Kawaoka Y. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature.* 2007 Jan 18;445(7125):319-23.
353. Scholtissek C. Molecular evolution of influenza viruses. *Virus Genes.* 1995;11(2-3):209-15
354. Horimoto T. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents/ Taisuke Horimoto, Yoshihiro Kawaoka // *Nature Reviews Microbiology* 2005; 3: 591–600
355. Topham D.J., DeDiego M.L., Nogales A, Sangster M.Y., Sant A. Immunity to Influenza Infection in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021 1;11(3):a038729
356. Patel Manish M., York DaJan A., Monto Arnold S., Thompson Mark G., Fry Alicia M. Immune-mediated attenuation of influenza illness after infection: opportunities and challenges// *The Lancet Microbe* 2021; Volume 2, Issue 12: e715-e725

357. Trombetta C. M. , Kistner O., Montomoli E., Viviani S., Marchi S. Influenza Viruses and Vaccines: The Role of Vaccine Effectiveness Studies for Evaluation of the Benefits of Influenza Vaccines// Vaccines 2022; 10, 714. <https://www.mdpi.com/journal/vaccines>

358. Heikkinen T., Peltola V. Influenza vaccination of children Lancet Infect Dis. 2009; 9 P. 720-721

359. Celebrating 70 years of GISRS // February 2022 <https://www.who.int/news/item/03-02-2022>