

ISSN - 2544-9346

OPEN ACCESS  
PEER-REVIEWED JOURNAL

# SCIENCE REVIEW

Scientific Edition  
Published by:



RS **Global**

Open Access Peer-reviewed Journal

# Science Review

2(37), April 2021

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr)

**Editorial board:**

**Lina Anastassova**

Full Professor in Marketing, Burgas Free University, Bulgaria

**Mikiashvili Nino**

Professor in Econometrics and Macroeconomics, Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

**Alkhawaldeh Abdullah**

Professor in Financial Philosophy, Hashemite University, Jordan

**Mendebaev Toktamys**

Doctor of Technical Sciences, Professor, LLP "Scientific innovation center "Almas", Kazakhstan

**Yakovenko Nataliya**

Professor, Doctor of Geography, Ivanovo State University, Shuya

**Tsybaliuk Vitalii**

Professor, Doctor of Medicine, The State Institution Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine

**Suprun Elina**

Professor, Doctor of Medicine, National University of Pharmacy, Ukraine

**Imangazinov Sagit**

Director, Ph.D, Pavlodar affiliated branch "SMU of Semei city"

**Peshcherov Georgy**

Professor, Moscow State Regional University, Russia

**Mustafin Muafik**

Professor, Doctor of Veterinary Science, Kostanay State University named after A. Baitursynov

**Ovsyanik Olga**

Professor, Doctor of Psychological Science, Moscow State Regional University

**Nino Abesadze**

Associate Professor Tbilisi State University, Faculty of Economics and Business

**Sentyabrev Nikolay**

Professor, Doctor of Sciences, Volgograd State Academy of Physical Education, Russia

**Harlamova Julia**

Professor, Moscow State University of Railway Transport, Russia

**Publisher –**  
RS Global Sp. z O.O.,

Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864  
REGON: 367026200  
NIP: 5213776394

**Publisher Office's address:**

Dolna 17,  
Warsaw, Poland,  
00-773

**Website:**

<https://rsglobal.pl/>

**E-mail:**

[editorial\\_office@rsglobal.pl](mailto:editorial_office@rsglobal.pl)

**Tel:**

+4(822) 602 27 03

DOI: 10.31435/rsglobal\_sr  
OCLC: 1036699169  
Publisher - RS Global  
Country – Poland  
Format: Print and Electronic  
Frequency: monthly  
Content type: Scholarly

All articles are published in open-access and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0). Hence, authors retain copyright to the content of the articles. CC BY 4.0 License allows content to be copied, adapted, displayed, distributed, re-published or otherwise re-used for any purpose including for adaptation and commercial use provided the content is attributed. Detailed information at Creative Commons site: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

**CONTENTS****MEDICINE**

- Денесюк В. І., Афанасюк О. І., Денесюк О. В., Музика Н. О.*  
РОЛЬ ФАКТОРІВ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ ШЕМИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ. 3
- Івасівка Х. П., Пальтов Е. В., Масна З. З.*  
ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ  
КОМПОНЕНТІВ СЛИЗОВОЇ ТА ХРЯЩІВ ГОРТАНІ ЩУРА НАПРИКІНЦІ СЬОМОЇ  
ДОБИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПОЇДНОГО ВПЛИВУ ..... 10
- Iyad Alghzawi*  
WHITE BLOOD CELLS RATIOS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY  
SYNDROMES IN ASSOCIATION WITH HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS 16
- Семененко І. В.*  
БІОАДАПТИВНЕ УПРАВЛІННЯ В КОРЕКЦІЇ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У  
ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПЕРЕНЕСЕНИМ ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ..... 20

**PHARMACY**

- Andriy Gudzenko, Valentyn Shapovalov, Valeriy Shapovalov, Viktoriya Shapovalova*  
FORENSIC PHARMACY: ANALYSIS OF COMPLAINTS ABOUT THE  
PHARMACEUTICAL PROVISION FOR PRIVILEGED CATEGORIES OF PATIENTS IN  
UKRAINE (EXPERIMENTAL RESEARCH)..... 25

## MEDICINE

# РОЛЬ ФАКТОРІВ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

*Денесюк В. І., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.*

*Афанасюк О. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.*

*Денесюк О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.*

*Музыка Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.*

*ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8752-8400>*

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr/30042021/7515](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30042021/7515)

**ARTICLE INFO**

**Received** 08 January 2021

**Accepted** 10 March 2021

**Published** 30 April 2021

**KEYWORDS**

stable coronary heart disease, heart failure, atrial fibrillation, vasodilating factors.

**ABSTRACT**

The purpose of the study is to study the possible role of vasodilation factors in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF) in persistent atrial fibrillation (AF) in patients with stable coronary heart disease.

**Materials and methods.** A survey of 86 patients with stable coronary heart disease complicated by CHF II-III FC according to the NYHA classification. There was 1 group - 22 patients with CHF with reduced LV EF  $\leq 40.0\%$  and AF; I (comparative group) - 20 patients with CHF with reduced LV EF without AF; 2-nd group - 24 patients with preserved LV EF  $\geq 40.1\%$  and AF and II (comparative group) - 20 patients with CHF with preserved LV EF without AF. The content of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), nitrites (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) and nitrates (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) was determined. All patients underwent electrocardiographic examination (ECG) for the initial screening of arrhythmias and conduction, diagnosis of focal changes in the ventricular myocardium. Structural and hemodynamic characteristics of the heart muscle were determined by echocardiography.

**Results.** In the examined patients of the 1st group with CHF of ischemic origin and reduced LV EF  $\leq 40.0\%$  and AF in comparison with the 2nd group of patients with CHF with preserved LV EF and AF, a significant increase in the values of ICO, ICD, IMML, the size of LA and a decrease in LV EF ( $p < 0.01$ ), indicating the development of LVH (remodeling) and a decrease in isotropic heart function. When comparing the levels of vasodilation factors in patients with CHF with low LV EF and AF and data from the CHF comparison group without AF, a significant decrease in eNOS by 96.8% (almost twice) and a significant decrease in serum nitrite and nitrate levels ( $p < 0.01$ ), indicating the development of endothelial dysfunction.

**Conclusions.** In patients with CHF of ischemic origin in the development of persistent forms of AF pathogenetic role is played by a significant decrease in vasodilating factors (content of eNOS, nitrites and nitrates). At decrease in EF of LV  $\leq 40,0\%$  there is a significant decrease in vasodilating factors, as a result of disturbance of endothelial function that testifies to need of correction of the revealed changes directed on slowing down of disease progression.

**Citation:** V. I. Denesiuk, O. I. Afanasiuk, O. V. Denesiuk, N. O. Muzyka. (2021) The Role of Vasodilation Factors in the Pathogenesis of Chronic Heart Failure of Ischemic Origin in Atrial Fibrillation. *Science Review*. 2(37). doi: 10.31435/rsglobal\_sr/30042021/7515

**Copyright:** © 2021 V. I. Denesiuk, O. I. Afanasiuk, O. V. Denesiuk, N. O. Muzyka. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Актуальність.** Частота виникнення фібриляції передсердь (ФП), за попередніми розрахунками, становить 1-2% у загальній популяції та збільшується з віком. Ішемічний інсульт у пацієнтів з ФП в середньому трапляється в 2-7 раз частіше, ніж без неї. Персистуюча форма ФП зустрічається в 40%. У світі в 2010 р. нараховувалось 33,5 млн. осіб з ФП. При ній збільшення смертності відбувається в 2 рази [3, 7]. Особливо важливий вплив на розвиток ФП має вік, оскільки до 50 років розповсюдженість ФП у популяції складає 0,1%, а після 80 років – 9%. Смертність при ФП в 2-2,5 рази перевищує таку у хворих з синусовим ритмом. Доведено, що ФП являється причиною майже третини усіх порушень мозкового кровообігу. Разом з тим слід відмітити, що фактори вазодилатації при ХСН та ФП вивчені недостатньо [4, 12]. Особливо мало вивчені вазодилатуючі фактори при ФП [6].

**Мета дослідження** – вивчити можливу роль факторів вазодилатації в патогенезі хронічної серцевої недостатності при персистуючій формі фібриляції передсердь у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

**Матеріали і методи.** Для вивчення особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) нами було проведено клінічне обстеження 86 хворих на стабільну ІХС, ускладнену ХСН II-III ФК, які знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні для пацієнтів з порушеннями ритму КНП «Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології». Середній вік хворих складав  $68,8 \pm 0,9$  років.

Діагноз та функціональний клас (ФК) ХСН за класифікацією NYHA встановлювали на основі клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [7] та Асоціації кардіологів України (2016) [10]. Діагностику та лікування клінічних форм ІХС здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року [9]. Діагностику та лікування ФП здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 597 від 15.06.2016 року та інших джерел [1, 9, 13].

Нами було проведено визначення рівня вмісту ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) в сироватці крові імуноферментним методом за набором «Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial (NOS3) Human ELISA Kit» (Cloud-Clone Corp, США) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Вміст оксиду азоту (NO) в сироватці крові оцінювали за концентрацією його кінцевих стабільних метаболітів — нітритів ( $\text{NO}_2^-$ ) та нітратів ( $\text{NO}_3^-$ ). Метод визначення вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові заснований на фотоколориметричному визначенні оптичної щільності забарвленого комплексу  $\text{NO}_2^-$  з реактивом Гріса після осадження білків ацетонітрилом [5]. Кров у пацієнтів набирали у день поступлення до стаціонару.

Усім пацієнтам із метою первинного скринінгу порушень ритму та провідності, діагностики вогнищевих змін міокарда шлуночків проводили електрокардіографічне обстеження (ЕКГ) у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографі «Heart Screen 112 D» (Угорщина).

За допомогою ехокардіографії (ехоКГ) визначали структурні та гемодинамічні характеристики серцевого м'яза. Ехо- та доплеркардіографію виконували в стандартних позиціях на ультразвуковій системі General Electric Vivid 7 Dimension (США) із використанням 2-4 МГц фазованого датчика в 2D, M в кольоровому, імпульсно-хвильовому та постійно-хвильовому доплерівському режимі.

Дизайн обстежених пацієнтів на стабільну ІХС, ускладнену ХСН та ФП, наведена на рис.1.



Рис.1. Розподіл пацієнтів з серцевою недостатністю ішемічного походження у залежності від величини фракції викиду лівого шлуночка та фібриляцією передсердь.



**Результати дослідження.** Нами проведений порівняльний аналіз ехоКГ-показників здорових людей, хворих із ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та ФП (група 1) та зі збереженою ФВ ЛШ та ФП (група 2). Отримані нами дані порівняльного аналізу зазначених ехоКГ – показників наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика ехокардіографічних показників у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка і фібриляцією передсердь та аналогічних хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка без фібриляції передсердь (M±m)

Показники ехоКГ	ХСН без ФП (порівняльна група) n=40	Хворі із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП 1 група n=22	Хворі із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та ФП 2 група n=24
ЛП, мм	33,4±0,74	53,0±0,70 p <sub>3-2</sub> <0,01	46,7±0,64 p <sub>4-2</sub> <0,01 p <sub>4-3</sub> <0,01
ІКСО, мл/м <sup>2</sup>	32,1±1,48	53,5±1,81 p <sub>3-2</sub> <0,01	24,7±1,08 p <sub>4-2</sub> <0,01 p <sub>4-3</sub> <0,01
ІКДО, мл/м <sup>2</sup>	76,2±1,60	86,3±2,44 p <sub>3-2</sub> <0,01	60,1±1,77 p <sub>4-2</sub> <0,01 p <sub>4-3</sub> <0,01
УО, мл	85,4±2,38	58,6±3,92 p <sub>3-2</sub> <0,01	70,4±1,97 p <sub>4-3</sub> <0,01
ФВ, %	55,1±0,45	37,7±0,70 p <sub>3-2</sub> <0,01	59,7±0,65 p <sub>4-3</sub> <0,01
ТЗСЛШ, мм	9,6±0,20	13,2±0,23 p <sub>3-2</sub> <0,01	12,5±0,17 p <sub>4-2</sub> <0,01
ТМШП, мм	10,2±0,10	13,0±0,33 p <sub>3-2</sub> <0,01	13,1±0,22 p <sub>4-2</sub> <0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	125,0±3,20	214,2±6,62 p <sub>3-2</sub> <0,01	141,5±4,20 p <sub>4-2</sub> <0,01 p <sub>4-3</sub> <0,01
ВТС ЛШ, у.о.	0,40±0,04	0,43±0,01 p <sub>3-2</sub> <0,01	0,50±0,01 p <sub>4-2</sub> <0,01 p <sub>4-3</sub> <0,01
Е/А, од.	1,6±0,03	1,9 ± 0,16 p <sub>3-2</sub> <0,05	1,3 ± 0,10 p <sub>4-3</sub> <0,05
IVRT, мс	75,0±0,30	78,9 ± 3,00 p <sub>3-2</sub> <0,05	95,9 ± 3,89 p <sub>4-2</sub> <0,05 p <sub>4-3</sub> <0,05
DT, мс	145,0 ± 10,0	168,8± 5,68 p <sub>3-2</sub> <0,05	234,3 ± 13,81 p <sub>4-2</sub> <0,05 p <sub>4-3</sub> <0,05
e', см/с	10,4±2,10	6,4 ± 0,25 p <sub>3-2</sub> <0,05	6,6± 0,23 p <sub>4-2</sub> <0,05
Е/e', од.	7,5±0,30	9,8 ± 0,36 p <sub>3-2</sub> <0,05	8,7 ± 0,38 p <sub>4-2</sub> <0,05

Як видно з табл. 1, у хворих 1-ої групи із ХСН ішемічного походження та зниженою ФВ ЛШ ≤40,0% та ФП у порівнянні з 2-ою групою хворих з ХСН та збереженою ФВ ЛШ та ФП визначали достовірне збільшення величин ІКСО, ІКДО ЛШ та величини розміру ЛП, що свідчить про збільшення порожнин серця.

Відомо, що найбільш інформативним ехоКГ-показником ГЛШ є маса міокарда (ММ) ЛШ та ІММЛШ. У хворих з СН та зниженою ФВ ЛШ у порівнянні з аналогічною групою

хворих зі збереженою ФВ ЛШ та ФП визначалось достовірне збільшення ІММЛШ ( $p < 0,01$ ), що підтверджує розвиток ГЛШ (ремоделювання серця).

При порівнянні 1 та 2 груп обстежених хворих виявлені наступні зміни ехоКГ-показників: достовірне збільшення розмірів ЛП на 13,5%, ІКСО - на 116%, ІММЛШ - на 51,3% ( $p < 0,01$ ) та достовірне зниження ФВ на 36,8% ( $p < 0,01$ ). Отже, наростання клінічних ознак ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП призводило до суттєвого погіршення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки.

У хворих із ХСН ішемічного походження зі зниженою ФВ ЛШ та ФП із показників внутрішньосерцевої гемодинаміки визначали достовірне зниження УО у порівнянні з групою хворих зі збереженою ФВ ЛШ ( $p < 0,01$ ), який свідчить про наростання ХСН і зниження систолічної функції ЛШ.

В обстежених хворих із ХСН (1 група) зі зниженою ФВ ЛШ та ФП, за результатами ехоКГ у порівнянні зі порівняльною групою, визначалось достовірне збільшення розмірів ЛП, величини ІКСО, ІКДО, УО, ТЗС ЛШ, ТМШП, ІММЛШ ( $p < 0,01$ ). Поряд з цим визначали суттєве зниження ФВ ( $p < 0,01$ ). Отримані результати дослідження свідчать про наявність структурно-функціональних змін міокарда та зниження інотропної функції серця.

У хворих із ХСН (2 група) зі збереженою ФВ ЛШ та ФП, у порівнянні із порівняльною групою, за результатами ехоКГ, визначались аналогічні структурно-функціональні зміни в ЛШ, що супроводжувались теж достовірним збільшенням розмірів ЛП, величини ІКСО, ІКДО, ТЗС ЛШ, ТМШП, ІММЛШ, ВТС ЛШ ( $p < 0,01$ ). Отже, при прогресивному перебігу ХСН в поєднанні з ФП відбувається зниження структурно-функціональних змін в міокарді та зниження ФВ ЛШ у порівнянні із ХСН без ФП.

Аналіз рівнів факторів вазодилатації у хворих із ХСН ішемічного генезу зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ з ФП, порівняно зі ХСН без ФП (порівняльною групою) наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Рівень ендотеліальних факторів вазодилатації у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та фібриляцією передсердь у порівнянні з аналогічними хворими без фібриляції передсердь

Показники ехоКГ	ХСН без ФП (порівняльна група) n=40	Хворі із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП 1 група n=22	Хворі із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та ФП 2 група n=24
1	2	3	4
eNOS, пг/мл	731,8±84,63	371,9±29,30 $p_{3-2} < 0,01$	555,7±22,53 $p_{4-2} < 0,01$ $p_{4-3} < 0,01$
Нітриту, мкмоль/л	6,3±0,18	4,2±0,25 $p_{3-2} < 0,01$	4,9±0,17 $p_{4-2} < 0,01$ $p_{4-3} < 0,01$
Нітрати, мкмоль/л	19,8±0,90	12,5±0,61 $p_{3-2} < 0,01$	14,5±0,59 $p_{4-2} < 0,01$ $p_{4-3} < 0,01$
Нітриту +нітрати, мкмоль/л	26,1±0,92	16,7±0,52 $p_{3-2} < 0,01$	19,5±0,63 $p_{4-2} < 0,01$ $p_{4-3} < 0,01$

При порівнянні рівнів факторів вазодилатації хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з ФП із даними ХСН без ФП (порівняльної групи) встановлена достовірна різниця між показниками рівнів eNOS, нітритів та нітратів в сироватці крові ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що у обстежених хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП, у порівнянні з ХСН без ФП визначалось достовірне зниження показника eNOS на 96,8% (майже в двічі), зокрема рівень eNOS в сироватці крові складав (371,9±29,30) пг/мл, тоді як у здорових людей (порівняльна група) (731,8±84,63) пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Аналогічні дані отримано при аналізі даних хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та ФП у порівнянні із даними ХСН без ФП. Нами встановлена достовірне зменшення показників рівнів вазодилаторів eNOS, нітритів та нітратів в сироватці крові ( $p < 0,01$ ), що свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції.

Порівнявши дані пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП (1 група) з даними хворих зі збереженою ФВ ЛШ та ФП (2 група), встановлено достовірне прогресивне зниження рівнів eNOS на 49,40%, нітратів, нітритів та їхнього сумарного значення у сироватці крові - на 16,70% ( $p < 0,01$ ).

При вивченні рівнів метаболітів нітроген монооксиду – нітритів та нітратів в сироватці крові отримані наступні дані: у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП, сумарний рівень нітратів та нітритів у сироватці крові достовірно нижчий, ніж у ХСН без ФП ( $p < 0,01$ ). Отже, у обстежених хворих з прогресуванням ХСН та ФП понижується рівень ендотеліальних факторів, зокрема eNOS, нітритів та нітратів.

Таким чином, у обстежених хворих в результаті зниження ФВ ЛШ і наростання ХСН та розвитку ФП відбувається достовірне зменшення рівня eNOS, нітритів, нітратів, а також їх сумарного рівня у сироватці крові, що свідчить про наростання порушень ендотеліальної дисфункції, яке негативно впливає на прогресування та виникнення декомпенсації ХСН.

Рівень факторів вазодилатації у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ при персистуючій формі ФП та без ФП наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Рівень факторів вазодилатації у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного походження зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при персистуючій формі фібриляції передсердь у порівнянні з аналогічними хворими без фібриляції передсердь ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі із ХСН ішемічного походження зі зниженою ФВ ЛШ та ФП 1 група n=22	Хворі із ХСН ішемічного походження зі зниженою ФВ ЛШ без ФП n=20	p
eNOS, пг/мл	371,9±29,30	664,80±85,68	p< 0,01
Нітрити, мкмоль/л	4,2±0,25	4,50±0,52	p<0,05
Нітрати, мкмоль/л	12,5±0,61	12,75±1,32	p< 0,01
Нітрити + нітрати, мкмоль/л	16,7±0,52	17,25±1,29	p< 0,01

Отримані результати дослідження дозволили встановити, що у хворих на стабільну ІХС із персистуючою формою ФП при розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, у порівнянні з аналогічною групою без ФП, відбувається суттєве зниження рівня eNOS, вмісту нітритів, нітратів та їх сумарного рівня в сироватці крові ( $p < 0,01$ ). Отже, при розвитку персистуючої форми ФП на фоні ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у хворих на стабільну ІХС, у порівнянні з аналогічною групою хворих без ФП, відбувається суттєве зниження вазодилатуючих факторів.

Рівень факторів вазодилатації у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ при персистуючій формі ФП та без ФП наведено в табл. 4.

Таблиця 4. Рівень факторів вазодилатації у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного походження зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка при персистуючій формі фібриляції передсердь у порівнянні з аналогічними хворими без фібриляції передсердь ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі із ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та ФП 2 група n=24	Хворі із ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ без ФП n=20	p
eNOS, пг/мл	555,7±22,53	703,15±54,12	p< 0,01
Нітрити, мкмоль/л	4,9±0,17	5,31±0,24	p<0,05
Нітрати, мкмоль/л	14,5±0,59	15,16±0,66	p< 0,01
Нітрити + нітрати, мкмоль/л	19,5±0,63	20,47±0,65	p< 0,01



Отримані результати дослідження свідчать, що у хворих на стабільну ІХС із персистою формою ФП при розвитку ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, у порівнянні з аналогічною групою без ФП відбувається суттєве зниження рівня eNOS, вмісту нітритів, нітратів та їх сумарного рівня в сироватці крові ( $p < 0,01$ ). Отже, при розвитку персистою форми ФП на фоні ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у хворих на стабільну ІХС, у порівнянні з аналогічною групою хворих без ФП, відбувається суттєве зниження вазодилатуючих факторів.

**Обговорення результатів.** Незважаючи на великі досягнення і затрати в Україні та інших країнах світу в області ІХС, ХСН ця патологія є ведучою в кардіології та медицині. У хворих на ІХС, ускладненій ХСН та ФП виникають значні порушення системи кровообігу: збільшення порожнини ЛШ та лівого передсердя, розвиток ГЛШ (ремоделювання), значне зниження скоротливої здатності серця, що призводить до структурно-функціональних змін у міокарді. Ці дані підтверджуються багатьма чисельними результатами досліджень [2, 7, 8, 10].

Як видно із приведених даних, заслуговує уваги вивчення особливостей впливу персистою форми ФП на вазодилатуючу функцію обстежених хворих. Згідно отриманих результатів дослідження, у хворих ХСН ішемічного походження при виникненні персистою форми ФП відбувається достовірне зниження вазодилатуючих факторів (eNOS, нітритів у сироватці крові,  $p < 0,05$ ), що свідчить про негативну роль вазодилатуючих факторів у перебігу цієї аритмії. У цьому напрямку в літературі є повідомлення про те, що ступінь вираженості дисфункції ендотелію однакова при пароксизмальній, персистою і постійній формі ФП не залежить від супутньої патології [6].

Цікаві дані приведені в табл. 2 дані свідчать про те, що у хворих із ХСН ішемічного походження зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ та ФП у порівнянні зі порівняльною групою без ФП визначалося достовірне зниження вмісту вазодилатуючих факторів (eNOS, нітритів, нітратів, та їх сумарного рівня) ( $p < 0,01$ ), які сприяють розвитку декомпенсації серця. Отримані результати дослідження підтверджені іншими авторами. Основним механізмом порушення активності ендотеліальної NOS є: недостатність субстрату (аргініна), зниження експресії eNOS, зменшення ензиматичної активності ферменту та прискорене руйнування eNOS [5].

В табл. 3 проведено з'ясування впливу розвитку ФП у хворих з стабільною ІХС на перебіг ХСН у порівнянні з пацієнтами без ФП. Отримані результати дослідження показали, що у хворих із ХСН ішемічного походження приєднання ФП призвело до суттєвого зниження вазодилатуючих факторів (eNOS, нітритів) ( $p < 0,05$ ), що обтяжує перебіг основного захворювання та сприяє розвитку та прогресуванню ХСН.

Цікаві дані отримані у хворих стабільною ІХС, ускладнену ХСН та персистою формою ФП із збереженою ФВ ЛШ, у порівнянні з такою ж групою пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ без ФП (табл.4), вказані вазодилатуючі фактори достовірно знижувалися ( $p < 0,01$ ). Слід відмітити, що вказані зниження вазодилатуючих факторів у хворих зі зниженою ФВ ЛШ негативно впливає на можливий розвиток ускладнень, прогресування ХСН та зниження якості життя. За даними літератури, порушення ендотеліальної функції виявлене у 100,0 % хворих з АГ з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, поєднується з підвищенням жорсткості магістральних артерій еластичного типу, наростанням ступеня ГЛШ та порушеннями діастолічної функції [4].

Отже отримані дані свідчать про важливу роль вазодилатуючих факторів в патогенезі розвитку як персистою форми ФП, так і прогресуванні ХСН, що сприяє наростанню клінічних проявів декомпенсації серця і зниженню якості життя у пацієнтів стабільною ІХС.

#### **Висновки.**

1. У хворих з ХСН ішемічного походження у розвитку персистою форми ФП патогенетичну роль відіграє достовірне зниження вазодилатуючих факторів (eNOS, вмісту нітритів та нітратів).

2. При порівняльному вивченні вазодилатуючих факторів у хворих з СН ішемічного походження встановлено, що при зниженні ФВ ЛШ у порівнянні з групою пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ відбувається прогресивне достовірне зниження вазодилатуючих факторів (вмісту eNOS, нітритів, нітратів, та їхнього сумарного рівня).

3. Визначене суттєве зниження вазодилатуючих факторів у результаті порушення ендотеліальної функції необхідно враховувати в корекції виявлених змін у хворих з такою патологією.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## REFERENCES

1. Batalov R.E., Rogovskaya Yu.V., Ryabov V.V. and others. The idiopathic form of atrial fibrillation and the clinical results of radiofrequency ablation. *Russ cardiol. Journal*. 2014; 12 (116): 7 – 12 [in Russian].
2. Denesyuk VI, Denesyuk OV, Muzyka NO Left ventricular remodeling in patients with stable angina, complicated by heart failure, with reduced and preserved ejection fraction. *Lviv Clinical Bulletin*. 2016; 2-3: 8-13 [in Ukrainian].
3. Denesyuk VI, Muzyka NO The content of vasodilator factors in serum at different degrees of left ventricular systolic diastolic dysfunction in patients with stable angina, complicated by heart failure. *Lviv Clinical Bulletin*. 2017; 1: 12-15 [in Ukrainian].
4. Yena LM, Yarosh VA Endothelial function and its relationship to morphological and cardiac function in patients with hypertension complicated by chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart and Vessels* 2016; 3: 71-76 [in Ukrainian].
5. Zharinova V.Yu. Clinical prospects of endothelial protection in the treatment of coronary heart failure. *Sertsev's insufficiency and comorbidi stan* 2017; 2: 18-25 [in Russian].
6. Kozpolova N.A., Shilova Ya.E., Nikonova Yu.N. et al. The state of the structure and function of the arterial wall in patients with chronic insufficiency against the background of a constant form of atrial fibrillation and assessment of the vasoprotective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Cadiology* 2013; 3: 15-24 [in Russian].
7. Mitzio N. New in the management of patients with acute and chronic heart failure: a guideline of the European Society of Cardiology (2016). *Medicine review* 2016; 3 (41): 14-21 [in Russian].
8. Muzyka NO. Structural and functional changes of the myocardium and types diastolic left ventricular dysfunction in patients with stable coronary artery disease complicated by heart failure. *VNMU Bulletin* 2016; 20: 450-453. [in Ukrainian].
9. Order of the Ministry of Health of Ukraine 15.06.2016 No. 597. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical assistance atrial fibrillation. [in Ukrainian].
10. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care “Stable coronary heart disease”: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 02, 2016 No. 152 [in Ukrainian].
11. V. Denesyuk, O. Denesyuk, N. Muzyka. The remodeling of left atrium and vasodilation factors changes in ischemic heart failure. *International Journal of Medicine and Medical Research Journal*. 2016; 2 (2): 5-9. DOI 10.11603/ijmmr.2413-6077.2016.2.7038
12. V. Denesyuk, N. Muzyka. The influence of the additional usage of L-arginine on the factors of vasodilation and the clinical data, complicated with cardiac decompensation with reduced and preserved fracture of the left ventricle that patients with stable coronary heart disease have. *Asian journal of science and technology*. 2017; 8(4): 4689-4692 <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/3949>
13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

# ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ СЛИЗОВОЇ ТА ХРЯЩІВ ГОРТАНІ ЩУРА НАПРИКІНЦІ СЬОМОЇ ДОБИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ

*Ivasivka X. P., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, Пальтов Е. В., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, Масна З. З., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна*

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr/30042021/7516](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30042021/7516)

## ARTICLE INFO

Received 14 January 2021

Accepted 13 March 2021

Published 30 April 2021

## KEYWORDS

pathomorphology, mucosa, laryngeal cartilage, opioid effect, rat.

## ABSTRACT

In our work we aimed to conduct a fundamental study of the process of morphological disorganization of the structural components of the mucous membrane and cartilage of the larynx at the end of the seventh day of experimental opioid effects at the microstructural level.

This information in the future will allow to form a pathomorphological base, which will be used to compare the components of the mucous membrane and cartilage of the larynx in the norm with the dynamics of their changes as a result of experimental opioid effects at different times.

**Citation:** Ivasivka K. P., Paltov E. V., Masna Z. Z. (2021) Pathomorphological Characteristics of Changes in the Structural Components of the Mucosa and Cartilage of the Larynx of Rats at the End of the Seventh Day of the Experimental Opioid Effect. *Science Review*. 2(37). doi: 10.31435/rsglobal\_sr/30042021/7516

**Copyright:** © 2021 Ivasivka K. P., Paltov E. V., Masna Z. Z. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Результати статі відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково – дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Морфофункціональні особливості органів у пре – та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер держреєстрації 0120U002129) впродовж 2020 – 2024 рр.

**Вступ.** Аналіз фахових вітчизняних і закордонних літературних джерел показав, що незважаючи на широкий спектр сучасних методів дослідження механізмів уражень на морфологічному рівні органів та систем, які проявляються різного плану ускладненнями при опіоїдному впливі, вони не в змозі в повній мірі розкрити дану проблему і є розрізненими та несистематизованими [1, 2, 4, 5]. Поширеність використання наркотичних середників, що спостерігається впродовж останніх десятиліть серед населення, зумовлює необхідність вивчення впливу опіоїдів на структурні компоненти слизової та хрящів гортані [3, 6, 7, 8, 9, 10].

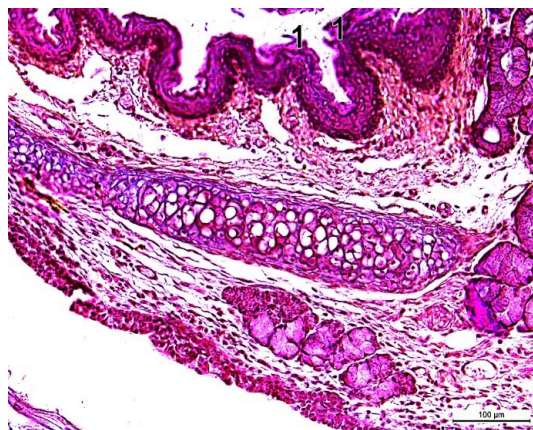
Вираженість динаміки наростання змін в судинах слизової оболонки, реакція на патогенні фактори структурними змінами, які є підґрунтям для розвитку патологічного процесу, свідчать, що дане дослідження є актуальним [1,10].

**Мета.** Метою проведеного нами дослідження було дослідити вплив опіоїду на зміни структурних компонентів слизової та хрящів гортані наприкінці сьомої доби експериментального опіоїдного впливу

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріалом дослідження слугували статевозрілі, безпородні щури – самці в кількості 32-ві тварини, масою 105-115 г, віком 4,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін дом'язево, щоденно 1 раз на добу в одному

проміжку часу (10-11 година ранку) впродовж 7 діб. Доза налбуфіну становила 8 мг/кг впродовж одного тижня експериментального дослідження. Таким чином створювали умови хронічного опіоїдного впливу [11]. Тварини були поділені на 2 групи. 1-а група тварин отримувала налбуфін впродовж 7 діб в одному проміжку часу (10 - 11 годин ранку) з наступним забором матеріалу дослідження (кінець першого тижня експериментального опіоїдного впливу); 2-а група контрольна, яка впродовж 7 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину дом'язево в одному проміжку часу (10 - 11 годин ранку). Усі тварини знаходились в умовах віварію, експеримент проведено згідно з принципами біоетики у відповідності до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001), що підтверджено висновком членів комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10 від 15 грудня 2019 р.). Перед проведенням забору матеріалу тварин виводили з експерименту за допомогою дибутилового ефіру. Як матеріал для мікроструктурного дослідження використали структурні компоненти слизової та хрящів гортані щурів з подальшим врахуванням збереження топографічного співвідношення структур. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою з використанням барвника гематоксиліну, еозину, азану за методом Гайденайна, PAS-реакція за Мак-Манусом та Альціановий синій за Стідманом [12, 13]. Мікроскопічні дослідження та фотографування препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа МБІ – 1 і цифровим фотоапаратом Nicon D 3100.

**Результати дослідження.** У результаті проведеного забору експериментального матеріалу через 7 діб у щурів, що знаходилися під впливом опіоїдного анальгетика в дозі 8 мг/кг на мікроструктурному рівні виявлено початкові явища структурних змін у слизовій оболонці надгортанника, що проявлялись альтеративними змінами епітелію які були найбільш виражені на гортанній поверхні (рис. 1).



*Рис.1. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. Забарвлення гематоксилін Ерліха та еозин. Мікрофотографія. Зб. х 200.*

*1– некротичні зміни епітелію слизової оболонки гортанної поверхні надгортанника*

У ділянках деструкції в епітеліальному пласті утворювались вогнищеві дефекти. Більшість епітеліоцитів надгортанника були збережені. По периферії від некротизованих епітеліоцитів у цитоплазмі та плазмолемі збережених епітеліоцитів нагромаджувалась PAS-позитивні речовини (рис.2).



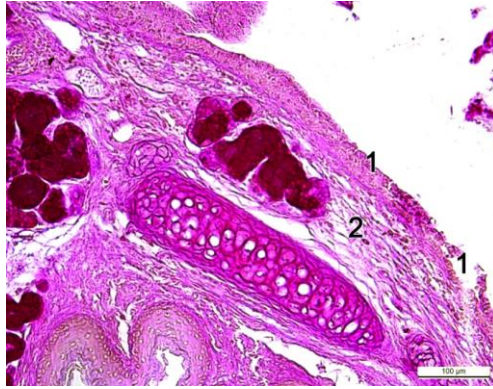


Рис. 2. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. PAS – реакція за Мак–Манусом. Мікрофотографія. Зб. x 200.

1– некротичні зміни епітелію слизової оболонки гортанної поверхні надгортанника;  
2– вогнищеве нагромадження PAS-позитивних речовин у епітелії гортанної поверхні та колагенових волокнах власної пластинки слизової оболонки.

Відзначали вогнищеве руйнування колагенових волокон власної пластинки слизової оболонки надгортанника, особливо в його апікальній частині (рис.3). Окремі колагенові волокна гортанної поверхні неоднорідно набухали, у них нагромаджувались PAS-позитивні речовини. Епітеліоцити кінцевих секреторних відділів залоз, що розташовуються біля основи надгортанника містили значну кількість PAS-позитивних речовин (рис.4).

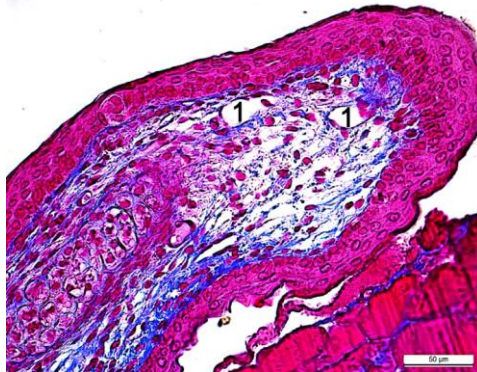


Рис. 3. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. Зафарбування Азан за Гейденгайном. Мікрофотографія. Зб. x 400.

1– вогнищеве руйнування колагенових волокон власної пластинки слизової оболонки надгортанника. некротичні зміни епітелію слизової оболонки гортанної поверхні надгортанника.

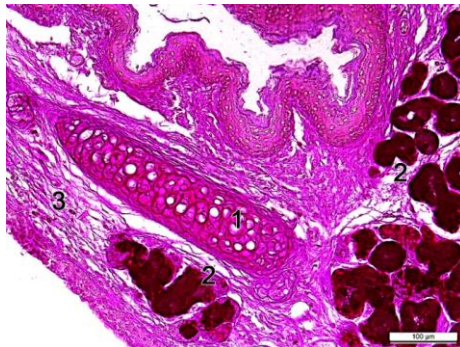


Рис. 4. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. PAS – реакція за Мак–Манусом. Мікрофотографія. Зб. x 200.

1– значна кількість PAS-позитивних речовин у основній речовині еластичного хряща надгортанника; 2– велика кількість PAS-позитивних речовин в епітелії кінцевих секреторних відділів залоз; 3– вогнищеве нагромадження PAS-позитивних речовин у епітелії гортанної поверхні та колагенових волокнах власної пластинки слизової оболонки надгортанника.

Судини власної пластинки слизової оболонки надгортанника були дещо розширені, переповнені еритроцитами. Вміст кислих глікозаміногліканів у матриксі еластичного хряща та



цитоплазмі хондроцитів надгортанника зменшувався (рис.5). На апікальній поверхні надгортанника епітеліальний пласт був незначно потовщеним.

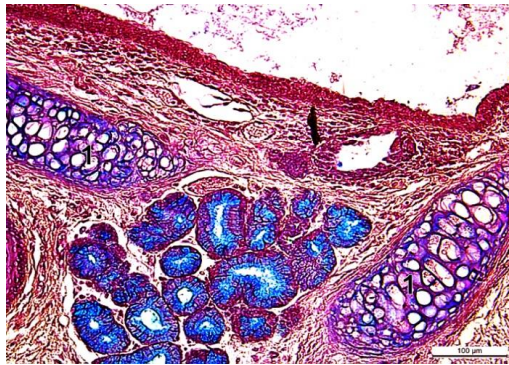


Рис. 5. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. Зафарбування Альціановий синій за Стідманом. Мікрофотографія. Зб. х 200.

1– зменшення вмісту кислих глікозаміноглікани у матриці хряців та в цитоплазмі хондроцитів.

У порожнині шлуночка гортані нагромаджувалась дрібнозерниста сітчаста еозинофільна маса (рис.6), що містили PAS-позитивні речовини. Епітеліальний пласт шлуночків гортані був збереженим. Місцями на апікальній поверхні епітелію відзначали нагромадження PAS-позитивних речовин (рис.7).

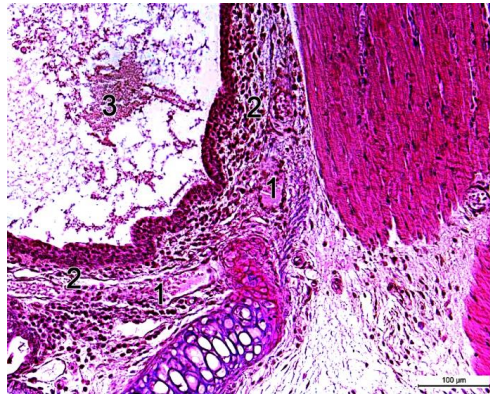


Рис. 6. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. Забарвлення гематоксилін Ерліха та еозин. Мікрофотографія. Зб. х 200.

1 – розширення та переповнення кров'ю судин власної пластинки слизової оболонки шлуночка гортані; 2– поліморфноклітинна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 3 – нагромадження в шлуночку гортані дрібнозернистої сітчастої слабееозинофільної маси.

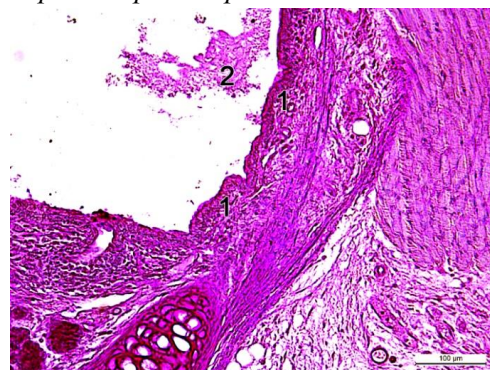


Рис. 7. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. PAS – реакція за Мак–Манусом. Мікрофотографія. Зб. х 200.

1– вогнищеві нагромадження PAS-позитивних речовин у епітелії шлуночка гортані; 2– PAS-позитивні маси у просвіті шлуночка гортані.

Дрібні венозні судини, а також капіляри власної пластинки шлуночка гортані були розширені (рис.8,9) переповнені еритроцитами. Відзначали помірну поліморфноклітинну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки.

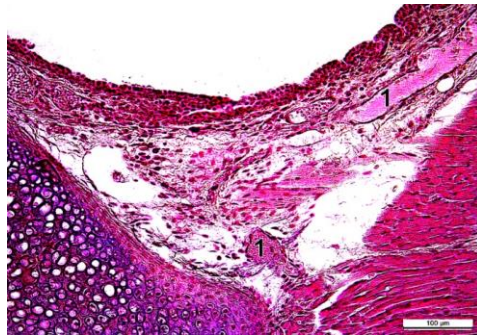


Рис. 8. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. Забарвлення гематоксилін Ерліха та еозин. Мікрофотографія. Зб. х 200.  
1– розширення та переповнення кров'ю судин власної пластинки шлуночка гортані.

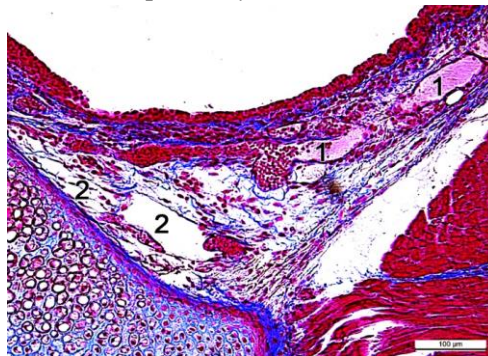


Рис. 9. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. Зафарбування Азан за Гейденгайном. Мікрофотографія. Зб. х 200.  
1– розширення та переповнення кров'ю судин власної пластинки шлуночка гортані; 2– розшарування колагенових волокон.

Траплялись ділянки невеликих периваскулярних набряків. Унаслідок нагромадження в стромі шлуночків гортані трансудату відзначали розшарування колагенових волокон. У колагенових волокнах власної пластинки слизової оболонки шлуночка гортані нагромаджувались PAS-позитивні речовини (рис.10).

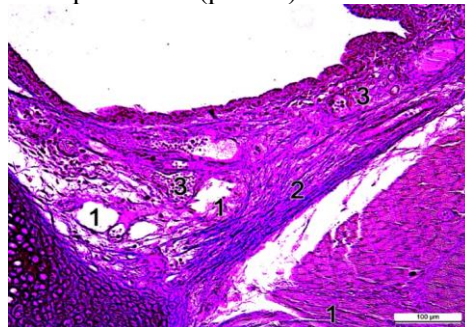


Рис. 10. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. PAS – реакція за Мак–Манусом. Мікрофотографія. Зб. х 200.  
1– розшарування колагенових волокон; 2– вогнищеве нагромадження PAS-позитивних речовин у колагенових волокнах власної пластинки слизової оболонки шлуночка гортані; 3– розширення та переповнення кров'ю судин власної пластинки слизової оболонки шлуночка гортані.

У матриксі хрящів, що розташовується біля основи надгортанника зменшувався вміст кислих глікозаміногліканів (рис.11). На поверхні епітелію шлуночків гортані виявляли вогнищеві дрібні вогнищеві нагромадження кислих глікозаміногліканів

В епітелії голосових складок виявили неоднорідні нагромадження PAS-позитивних речовин. Капіляри власної пластинки слизової оболонки голосових складок були дещо розширені, переповнені еритроцитами. У власній пластинці слизової оболонки підголосникової ділянки також спостерігали незначне розширення та переповнення еритроцитами капілярів, неоднорідне потовщення окремих колагенових волокон та помірну поліморфноклітинну інфільтрацію основної речовини сполучної тканини.



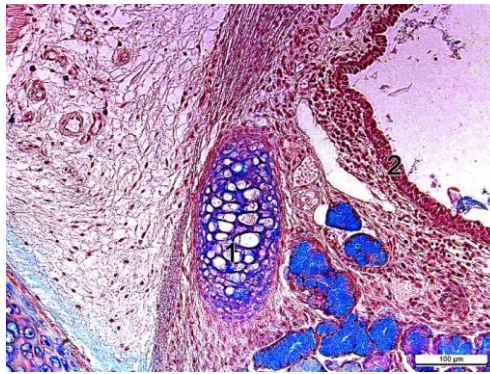


Рис. 11. Гортанна поверхня надгортанника наприкінці 7-ї доби експериментального опіоїдного впливу. Зафарбування Альціановий синій за Сідманом. Мікрофотографія. Зб. х 200.

1– зменшення вмісту кислих глікозаміногліканів у матриці хряща та цитоплазмі хондроцитів;  
2–вогнищеві нагромадження кислих глікоза-міногліканів на поверхні епітелію шлуночка гортані.

**Висновки.** 1. В результаті проведеного мікроструктурного дослідження було встановлено початкові явища структурних змін у слизовій оболонці надгортанника, що проявлялись альтеративними змінами епітелію які були найбільш виражені на гортанній поверхні наприкінці сьомої доби експериментального опіоїдного впливу.

2. Відзначали вогнищеве руйнування колагенових волокон власної пластинки слизової оболонки надгортанника, особливо в його апікальній частині. Епітеліоцити кінцевих секреторних відділів залоз, що розташовуються біля основи надгортанника містили значну кількість PAS-позитивних речовин.

3. У порожнині шлуночка гортані нагромаджувалась дрібнозерниста сітчаста еозинофільна маса, що містили PAS-позитивні речовини. Епітеліальний пласт шлуночків гортані був збереженим.

4. Дрібні венозні судини, а також капіляри власної пластинки шлуночка гортані були розширені переповнені еритроцитами. Відзначали помірну поліморфноклітинну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки. Траплялись ділянки невеликих периваскулярних набряків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Радомский ВТ, Серёгина НМ Дісковський ІС. Особливості мікроструктури шкіри щура за умов впливу опіюду. Експериментальна і клінічна медицина. 2014. № 3. С.61–64.
2. Табачников СІ, Лебедев ДС, Трофімчук ГС. [та ін.] Епідеміологічна ситуація щодо вживання психоактивних речовин в Україні. Архів психіатрії. 2009. Т. 15. № 1 (56). С.81–88.
3. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. Drug Alc. Dep. 2010. Vol. 94, № 1. P.151–157.
4. Akshat S, Ramachandran R, Rewari V. [et al.] Morphine versus Nalbuphine for open gynaecological surgery: a randomized controlled double blinded trial. Pain Res. Treat. 2014. Retrieved from <http://www.hindawi.com/journals/prt/2014/727952/>.
5. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK. [et al.] Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. Cochr. Lib. 2014. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009583.pub2/full>.
6. Narver HL. Nalbuphine, a non-controlled opioid analgesic, and its potential use in research mice. Lab. An. 2015. Vol. 44, № 3. P. 106– 110.
7. Copeland L, Robertson J, McKenzie J. [et al.] Premature mortality in Scottish injecting drug users: a life-history approach. Scott. Med. J. 2012. Vol. 57. P. 59–65.
8. Deering D, Sellman JD, Adamson S. Opioid substitution treatment in New Zealand: a 40 year perspective. N Z Med J Online.2014;127(1397):57–66.
9. Табачников С.І., Вієвський А.М., Жданова М.П. Клінічні особливості та провідні чинники вживання психоактивних речовин у дітей та підлітків у світлі розробки комплексної багаторівневої системи його медико-соціальної корекції та профілактики Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012. Т. 7, № 1. С.4–10.
10. Литвинцев БС. Структурно-функциональные изменения нервной системы при хроническом отравлении опиоидами: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук.: [спец.] 14.00.18 «Психиатрия» М., 2003. 23с.
11. Пат. №76564 У Україна, МПК А 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів/ заявники: Онисько Р.М., Пальтов Є.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Кривко Ю.Я., Якимів Н.Я., Фітькало О.С.; патентовласник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. №1.
12. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М.: Медицина, 1953.–с. 71 – 72.
13. Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. За редакцією Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Вид. III, виправленне і доповнене. Житомир: Полісся, 2015. 286 с.

# WHITE BLOOD CELLS RATIOS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES IN ASSOCIATION WITH HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

Iyad Alghzawi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4280-917X>

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr/30042021/7535](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30042021/7535)

## ARTICLE INFO

Received 10 February 2021

Accepted 12 April 2021

Published 30 April 2021

## KEYWORDS

acute coronary syndrome,  
white blood cells,  
hypertension,  
diabetes mellitus.

## ABSTRACT

**Introduction.** Evidence now indicates that inflammation contributes considerably to the initiation and progression of atherosclerosis and an active inflammatory processes may trigger plaque rupture and enhance the risk of coronary thrombosis leading to a clinical ischemic event. The purpose of this study was to evaluate of white blood cells ratios in patients with ACS in association with arterial hypertension and 2 type Diabetes Mellitus.

**Material and Methods.** In this observational cohort trial we observed of 184 patients with ACS. All patients were randomized into four groups: 1st group - 42 patients with ACS without AH or DM; 2nd group – 56 patients with ACS and previous AH; 3rd group – 42 patients with ACS and 2 type DM; and 4th group – 44 patients with ACS and AH and DM. We studied of leukocytes count and their subpopulation ratios: neutrophils to lymphocytes ratio (NLR), neutrophils to monocytes ratio (NMR), neutrophils to lymphocytes+monocytes ratio (N/LMR), lymphocytes to monocytes ratio (NMR).

**Results.** The mean white blood cells count was significant higher in patients with ASC, compared with control group ( $p < 0.001$ ). In patients with ACS the elevated NMR and NLR were observed:  $15.04 \pm 1.28$  vs  $11.09 \pm 0.43$  in control group ( $p < 0.05$ ), and  $3.34 \pm 0.20$  vs  $2.60 \pm 0.06$  ( $p < 0.05$ ), respectively. No significant differences between WBC ratios were revealed in observed patients with ACS with or without AH and/or DM.

**Conclusions.** ACS is characterized of raised NLR and NMR which could be indicators of poor prognosis.

**Citation:** Iyad Alghzawi. (2021) White Blood Cells Ratios in Patients with Acute Coronary Syndromes in Association with Hypertension and Diabetes Mellitus. *Science Review*. 2(37). doi: 10.31435/rsglobal\_sr/30042021/7535

**Copyright:** © 2021 Iyad Alghzawi. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Introduction.** Each year, about 1.1 million patients are hospitalized with an acute coronary syndromes (ACS) event in the United States [1]. Although the overall incidence of ACS appears to be declining, the direct and indirect costs associated with treating patients with ACS and its downstream sequelae, including congestive heart failure and repeat revascularization, remain a medical and economic burden worldwide.

Evidence now indicates that inflammation contributes considerably to the initiation and progression of atherosclerosis and an active inflammatory processes may trigger plaque rupture and enhance the risk of coronary thrombosis leading to a clinical ischemic event. Due this conception over the past two decades, there has been increasing interest in discovering novel therapeutic agents for reducing residual risk among patients with ACS, including ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina [2].

Interest in characterizing inflammatory markers that predict clinical events have dominated clinical investigation. White blood cell (WBC) count is considered a marker of inflammation

measured on routine hemograms, and earlier studies demonstrated an association between WBC and MACE in patients with ACS. Thus, in TACTICS-TIMI 18 (Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18) trial in patients with unstable angina or NSTEMI the WBC count was associated with impaired epicardial and myocardial perfusion, more extensive coronary artery disease (CAD), and higher six-month mortality. After adjustment for traditional risk factors and other biomarkers, assessment of WBC count can be used to stratify patients across an eightfold gradation of six-month mortality risk [3]. Similarly, in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A and 10B trials among patients with acute myocardial infarction (AMI) elevation in WBC count was associated with reduced epicardial blood flow and myocardial perfusion, thromboresistance (arteries open later and have a greater thrombus burden), and a higher incidence of new congestive heart failure and death [4].

There are some controversial data about prognostic role of WBC ratios in patients with ACS.

**The purpose of this study** is to evaluate of white blood cells ratios in patients with ACS in association with arterial hypertension and 2 type Diabetes Mellitus.

**Material and Methods.** The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice Guideline. It was approved by the local ethics committee and written informed consent was obtained from all patients. In this observational cohort trial we observed of 184 patients with ACS. The diagnosis was verified by laboratory and instrumental methods according to European Society of Cardiology guidelines (2017, 2020) [5, 6]. All patients were randomized into four groups: 1<sup>st</sup> group - 42 patients with ACS without AH or DM; 2<sup>nd</sup> group – 56 patients with ACS and previous AH; 3<sup>rd</sup> group – 42 patients with ACS and 2 type DM; and 4<sup>th</sup> group – 44 patients with ACS and AH and DM. 30 apparently healthy persons were included into control group. We studied of leukocytes count and their subpopulation ratios: neutrophils to lymphocytes ratio (NLR), neutrophils to monocytes ratio (NMR), neutrophils to lymphocytes+monocytes ratio (N/LMR), lymphocytes to monocytes ratio (LMR).

Categorical variables are presented as percentages, whereas continuous variables are presented as mean (M) and standart error of mean (m) if normally distributed, or as median and interquartile range (Me [IQR]), if not. Categorical variables were compared by the  $\chi^2$  test and continuous variables by the t test or the Mann–Whitney U test. A p value of <0.05 was considered statistically significant. All tests were 2-sided. Analyses were performed with Statistica system software, version 12.0.

**Results.** The mean age of all observed patients with ACS was 64.6±11.9 years; 93 (50.5%) were males and 91 (49.5%) females among them (see table 1). ACS without persistent ST segment elevation was diagnosed in 44 (23.9%) cases; instead ACS with persistent ST segment elevation – in 140 (76.1%) cases. 63 (34.2%) patients were identified as current smokers.

ACS with persistent ST segment elevation more often was presented as anterior-lateral myocardial infarction with persistent ST segment elevation (STEMI) – in 70 (50.0%) cases. Other walls of left ventricle were injured in 39 (27.9%) cases – inferior wall, in 21 (15.0%) cases – anterior wall, and in 10 (7.1%) cases necrosis was localized on anterior and lateral parts of left ventricle.

The mean white blood cells count was significant higher in patients with ASC, compared with control group: 8.23 [6.50; 9.40] vs 5.49 [5.20; 5.70] (p<0.001).

In patients with ACS the elevated NMR and NLR were observed: 15.04±1.28 vs 11.09±0.43 in control group (p<0.05), and 3.34±0.20 vs 2.60±0.06 (p<0.05), respectively (table 1).

Table 1. White blood cells ratios in observed persons

Parameter	Observed persons	
	Patients with ACS, n=184	Control group, n=30
NMR	15.04±1.29*	11.09±0.43
LMR	5.76±0.58	4.39±0.12
NLR	3.34±0.20*	2.60±0.07
N/LMR	2.34±0.13	2.14±0.06

Notes: \* p<0.05



No significant differences between WBC ratios were revealed in observed patients with ACS with or without AH and/or DM (table 2).

Table 2. White blood cells ratios in patients with ACS

Parameter	Patients with ACS, n=184			
	ACS, n=42	ACS+AH, n=56	ACS+DM, n=42	ACS+AH+DM, n=44
NMR	18.56±4.65	14.63±1.45	14.03±1.67	13.93±1.74
LMR	7.63±2.57	5.25±0.47	6.12±0.67	5.48±0.52
NLR	3.28±0.37	3.46±0.26	2.94±0.39	2.97±0.49
N/LMR	2.41±0.21	2.39±0.18	2.21±0.21	2.12±0.23

Notes:  $p > 0,05$

**Discussion.** WBC ratios is an important predictors of patients with acute or chronic diseases survival [7]. Thus, in medicine NLR is used as a marker of subclinical inflammation. In recent trial with 250 consecutive STEMI patients presenting acutely for revascularization NLR determined as predictors of short- and long-term mortality (OR = 1.05,  $p = 0.011$ ), and both short-term ( $\leq 30$  days) and long-term ( $\leq 2$  years) mortality were predicted with Kaplan-Meier survival curve separation best stratified by a NLR cut off value of 7.4 [8]. In our trial the elevated NLR was observed in patients with ACS.

In last meta-analysis, with enrolment of 5 studies comprising 4343 patients to investigate the prognostic value of the LMR in patients with ACS, lower LMR was associated with higher long-term mortality/MACE in patients with ACS [9]. No difference in LMR parameters between patients with ACS and healthy persons was observed in our trial.

Patients with ACS showed of elevated NMR. Established, that Average values of NLR were significantly higher in patients with AMI in relation to patients with UA, indicating the importance of this inflammatory marker in discrimination of clinical forms of ACS. A positive correlation was established between NLR and markers of myocardial necrosis, and between NLR and CRP, indicating the importance of NLR in the assessment of the extent of the myocardial lesion and in inflammation intensity assessment in ACS [10]. Last meta-analysis of 8 studies with 9406 patients indicated that elevated pretreatment NLR was a poor prognostic marker for patients with recent ACS in predicting medium to long-term mortality/MACEs (OR 1.26, 95%CI 1.13–1.41). This analysis showed that higher pretreatment NLR value was associated with higher in-hospital mortality in ACS patients (OR 6.39, 95%CI 1.49–27.38,  $p < 0.001$ ); and NLR value of 5.0 maybe a cut-off value for ACS risk [11].

**Conclusions.** ACS is characterized of raised NLR and NMR which could be indicators of poor prognosis.

## REFERENCES

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28–292
2. Rymer JA, Newby LK. Targeting Inflammation in Acute Coronary Syndromes. *JACC*. 2017;2(4):484-497
3. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1761–1768
4. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation*. 2000; 102:2329–2334.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.

6. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;eaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Epub ahead of print. PMID: 32860058.
7. Sergiy Fedorov. Heart failure, atrial fibrillation: association of white blood cells count and Leukocyte indexes. *Pharma Innovation* 2014;3(7):23-25.
8. Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, Srivatsa SS, Mills PK, Srivatsa SS. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2014;21(5):500-8. doi: 10.5603/CJ.a2013.0148. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24142685.
9. Quan, XQ., Wang, RC., Zhang, Q. et al. The predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the prognosis of acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 338. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01614-x>
10. Tahto E, Jadric R, Pojskic L, Kicic E. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Its Relation with Markers of Inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Med Arch*. 2017;71(5):312-315. doi:10.5455/medarh.2017.71.312-315
11. Chao-Hui Dong, Zhang-Min Wang, Si-Yu Chen. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Biochemistry*. 2018;52:131-136

# БІОАДАПТИВНЕ УПРАВЛІННЯ В КОРЕКЦІЇ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПЕРЕНЕСЕНИМ ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ

Семененко І. В., Запорізький державний медичний університет, Україна,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7431-7818>

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr/30042021/7536](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30042021/7536)

## ARTICLE INFO

Received 18 February 2021

Accepted 17 April 2021

Published 30 April 2021

## KEYWORDS

infertility, prenatal stress, psychoemotional disorders, in vitro fertilization, bioadaptive management.

## ABSTRACT

Treatment of non-motor disorders in patients with infertility and prenatal stress (PS) is an important component of comprehensive treatment of the disease. This study examined the clinical effectiveness of a non-drug method of bioadaptive management - training based on biological feedback (BFB) in the correction of psychoemotional disorders in patients with infertility and prenatal stress. Object and methods of research. The study involved 41 patients with infertility and PS aged 22 to 45 years. Group I consisted of 21 women who underwent infertility treatment using in vitro fertilization and biological feedback, group II - 20 women who underwent treatment using in vitro fertilization without biological feedback. All patients were assessed for psychoemotional status on the Beck Depression Scale (BDI-II), tests for Spielberger-Khanin reactive anxiety, assessment of personal anxiety on the 1st day of observation, at the end of the course of BFB - training in group I and after 10±2 days in the comparison group. Results. There was a significant overall improvement in the psycho-emotional state of patients who underwent a full course of BFB - training at the end of therapy ( $p < 0,05$ ). There was a statistically significant difference between the level of certain psychoemotional disorders (in particular, anxiety, reduced stress resistance) of the studied groups ( $p < 0,05$ ). However, in contrast to group I patients who underwent BOS training, no statistically significant improvement in the psychoemotional status of group II patients during the observation period was found. Conclusions. BFB training can be considered as an appropriate component in the comprehensive treatment of psychoemotional disorders in patients with infertility and prenatal stress.

**Citation:** Semenenko I. V. (2021) Bioadaptive Management in Correction of Psychoemotional Disorders in Women with Infertility and Endured Prenatal Stress. *Science Review*. 2(37). doi: 10.31435/rsglobal\_sr/30042021/7536

**Copyright:** © 2021 Semenenko I. V. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Корекція ендокринної регуляції репродуктивної системи та психоемоційної адаптації жінок з безпліддям, які перенесли пренатальний стрес» (номер держреєстрації: 0114U001395).

**Вступ.** Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі поступово зростає чисельність безплідних пар. За експертними оцінками, із 2005 до 2015 р. абсолютне число безплідних пар зросло на 15% – із 41 млн до 49,5 млн відповідно та склало 8,0-18,0% [2]: в Європі безплідними є близько 11% подружніх пар, в США та в Канаді – близько 16% [5]. Отже безпліддя має як медико-біологічне, так і соціально-економічне значення [6]. В Україні частота безплідних серед шлюбів осіб репродуктивного віку коливається від 13 до 18% [9]. Причиною безплідного шлюбу в 40-55% випадках є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, в 25-30% – у

обох, у 10-15% випадків її встановити не вдається [2, 8]. У 54-83% жінок діагностується поєднане безпліддя, причому трубно-перитонеальне безпліддя становить 42-61%, ендокринне-33-42% [4]. За даними офіційної статистики України, рівень безпліддя – 3,9 на 1000 осіб жіночого безпліддя та 0,3 – чоловічого [2], але соціологічні дослідження свідчать про те, що безпліддя торкається 3,8% сімей України [3]. Причиною безпліддя в 15-25% є запальні захворювання статевих органів, гормональні порушення та перенесений стрес, в тому числі пренатальний [3, 5].

Пренатальний стрес є предиктором розладів репродуктивної системи. Пренатальна модифікація пов'язаних гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи сприяє формуванню зміненої адаптаційної реакції на фізіологічні стимули, і, як наслідок, швидкому виснаженню адаптаційних ресурсів [4, 6]. Психологічна неготовність до материнства у жінок з безпліддям створює ситуацію пролонгованого емоційного стресу, що призводить до стану дистресу та активізації зміненої адаптаційної реакції, яка запускає патологічне коло порушень репродуктивної функції.

Жінки з безпліддям, які перенесли пренатальний стрес, знаходяться в хронічному стресі або дистресі, що є наслідком виснаження пренатально модифікованої адаптаційної системи, що також підтверджується дослідженнями на тваринах [5, 7]. У таких жінок досить часто діагностують психосоматичні розлади, які найчастіше супроводжуються збільшеною реактивністю, тривожністю, депресією та астеною. Даній проблемі в нашій країні не надається належної уваги.

Перенесений пренатальний стрес характеризується деякими немоторними симптомами у вигляді певних когнітивних та психоемоційних порушень (підвищеною тривожністю, апатією, депресією різного ступеню тяжкості тощо) [1, 3], які можуть погіршувати якість життя як самих пацієнок, так і їх найближчих родичів. Тому своєчасна корекція цих розладів є важливим компонентом комплексної терапії пацієнок з пренатальним стресом.

Існує декілька сучасних методів лікування вищевказаних немоторних симптомів стресу. Відповідно до огляду International Stress Society (2019) [4], різний ступінь ефективності корекції психоемоційних порушень при стресі мають лікарські засоби (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та адреналіну, агоністи дофаміну, інгібітори MAO) та немедикаментозні заходи (транскраніальна магнітна стимуляція, когнітивно-поведінкова терапія) [4].

Одним з найбільш досліджуваних методів немедикаментозного лікування психоемоційних розладів, незалежно від їхньої самостійності у клінічній картині пацієнок, є метод нейрофідбеку, або біофідбеку, який характеризується наявністю біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) [5, 12]. Тренінги на основі БЗЗ – це комплекс процедур, при яких спеціальним технічним засобом через ланцюг зовнішнього зворотного зв'язку пацієнту передається інформація про його стан або функції організму. Підґрунтям БЗЗ являється залежність між психічними та вегетативними функціями організму. Через датчики перетворюючого та реєструючого приладу пацієнтка отримує інформацію про мінімальні зміни будь-якого обраного фізіологічного параметру, пов'язаного з емоційним станом та намагається його змінити у заданому напрямку. Це дозволяє пацієнткам придбати та розвинути навички керованої саморегуляції з впливом на прояви патологічного процесу.

БЗЗ-терапія, або комплексне біоадаптивне управління, є методом, спрямованим на активацію внутрішніх резервів організму, для відновлення або удосконалення його фізіологічних навичок [10]. Однак, результати численних досліджень методу біоадаптивного управління є вкрай суперечливими [8, 13]. Частина авторів стверджує, що метод комплексного біоадаптивного управління є досить ефективним, навіть, як метод монотерапії різних порушень нервової системи, інші вважають, що метод працює тільки в комплексі із нейропротекторами та препаратами, які впливають на кровообіг в судинах. Більшість досліджень проведено саме стосовно впливу БЗЗ на нервову систему, та, як наслідок, стан психологічного здоров'я пацієнтів різного віку. Досвід використання методу БЗЗ в гінекологічній практиці, особливо які б особливо у жінок із безпліддям, на момент проведення дослідження відсутній.

**Матеріали та методи дослідження.** Метою дослідження є оцінка ефективності методу біоадаптивного управління у жінок із психоемоційними порушеннями, пов'язаними з перенесеним пренатальним стресом. Дослідження проведено на базі діагностичного відділення навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, в якому взяли участь 41 пацієнтка із перенесеним пренатальним стресом віком від 22 до 45 років. І групу склали 21 жінок, які проходили лікування з використанням екстракорпорального запліднення та біологічного зворотного зв'язку, II групу –

20 жінок, які проходили лікування з використанням екстракорпорального запліднення без використання біологічного зворотного зв'язку.

Середній вік пацієток склав  $28,2 \pm 1,07$  років ( $28,7 \pm 1,3$  років в I групі та  $28,1 \pm 1,88$  років у II групі ( $p > 0,05$ )). Критеріями виключення з дослідження стали: пацієтки із запальними, аутоімунними, онкологічними та психічними захворюваннями; з декомпенсованою стадією соматичної патології.

При клінічному дослідженні хворих вивчались скарги, анамнез захворювання та життя, гінекологічний анамнез, рівень освіти, оцінювались причини безпліддя. За пренатальний стрес вважали: наявність у жінок під час вагітності пацієтками, у яких в подальшому виникло безпліддя, симптомів прееклампсії тяжкого ступеня та/або народження дітей від цієї вагітності з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. Для визначення впливу порушень психоемоційної адаптації визначено рівень тривожності за допомогою опросника депресії Бека та тесту на реактивну тривожність Спілбергера-Ханіна. Рівень тривожності був вище за норму у 41 жінки, які в подальшому були розподілені на клінічні групи: I група – 21 жінок, які проходили лікування з використанням екстракорпорального запліднення та біологічного зворотного зв'язку; II група – 20 жінок, які проходили лікування з використанням екстракорпорального запліднення без використання біологічного зворотного зв'язку.

Включення хворої в дослідження проводилося після анкетування з оцінкою соматичного та гінекологічного анамнезу. Проведено оцінку психоемоційного стану пацієток за шкалами депресії Бека (BDI-II), визначення рівня тривожності Спілбергера-Ханіна на 1-шу добу спостереження (1-й візит), та наприкінці курсу БЗЗ-тренінгів в обох групах на 10-ту добу спостереження. Ступінь депресивних розладів за шкалою Бека відповідно до останнього перегляду шкали у 1996 році [11, 16] визначався згідно з наступної бальної системи: до 10 балів – відсутність депресивних розладів, 11-16 балів – помірні коливання настрою, 17-20 балів – погранична клінічна депресія, 21-30 балів – помірною депресія, 31-40 балів – тяжка депресія. Для проведення БЗЗ-терапії на апараті «БОСЛАБ-професійний+» було обрано температурно-міографічний тренінг, який проходили 21 пацієтка основної групи з метою самостійного навчання релаксації, оскільки цей вид тренінгу скерований на зменшення психофізіологічного навантаження шляхом зниження надмірної м'язової напруги. Для корекції психоемоційних розладів температурно-міографічний тренінг проводився в лежачому положенні пацієтки з електродами на фронтальному м'язі, а температурний датчик фіксували до мочки вуха. Пацієтці була дана інструкція сформулювати відчуття м'язового розслаблення та утримати його протягом 20 хвилин тренінгу. При вдалій релаксації пацієтка чула сигнал апарату, що свідчило про наявність зворотного зв'язку, а графічне відображення м'язової напруги та релаксації реєструвалося на екрані монітору. Кожен сеанс БЗЗ-тренінгу був дозованим, індивідуальним, контрольованим лікарем та заснованим на принципі заохочення вірно виконаних завдань, що забезпечувало високу залученість до лікувального процесу та мотивування до подальших занять. По завершенню курсу БЗЗ-тренінгів пацієткам були надані рекомендації щодо виконання самостійних щоденних тренувань для релаксації тривалістю 15-20 хвилин протягом 1 місяця.

**Результати дослідження** оброблено із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 13.0». Нормальність розподілу показників встановлювалась за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення  $M \pm SD$  або медіани та міжквартильного інтервалу  $Me (Q1-Q2)$  залежно від розподілу ознаки. Порівняння показників двох непов'язаних вибірок проводилось за критерієм Манна-Уїтні. Порівняння показників двох зв'язаних вибірок проводилось з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного Т-критерію Вілкоксона.

Підвищений рівень депресивних розладів за шкалою Бека виявлений у 13 жінок I групи, що відповідає 62%. Тривожний розлад легкого та середнього ступеню вираженості встановлено у 11 (52,3%) пацієток, виражений тривожний розлад – у близько 10% пацієток. Пограничну клінічну депресію мали 33,3% пацієток I групи, помірну депресію 38% пацієток. Тяжку депресію за шкалою Бека було діагностовано у 14,2% пацієток цієї групи, які додатково були консультовані психіатром.

У групі пацієток з психоемоційними розладами та безпліддям, асоційованим із пренатальним стресом, які пройшли лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення, але без використання біологічного зворотного зв'язку, було виявлено 25% пацієток із тривожним розладом, 10% – з клінічно значущою апатією, 15% мали знижену стресостійкість та 25% пацієток цієї групи мали депресивні розлади різного ступеню тяжкості.



Статистично вірогідної різниці між початковим психоемоційних розладів у групі пацієнок з використанням ЕКЗ, які згодом отримали БЗЗ-терапію, та групі порівняння не було виявлено (таблиця 1).

По завершенню курсу терапії з використанням біологічного зворотнього зв'язку проведено повторне дослідження психоемоційного стану за відповідними шкалами. Встановлено достовірне загальне покращення когнітивного та психоемоційного стану пацієнок, які пройшли повний курс БЗЗ-тренінгів, наприкінці терапії (10 сеансів).

Враховуючи ранговість відповідних шкал, оцінку стану пацієнта за категорією визначення вираженості відповідного симптому, клінічно значущим покращенням вважався перехід вираженості симптому у більш легкий стан одразу після закінчення курсу БЗЗ-тренінгів. Таким чином, рівень тривожності знизився у 13 пацієнок основної групи (61,9%), у 47,6% з них показники досягли нормативних значень. Клінічно значуща апатія повністю регресувала у 6 (28,5%) пацієнок наприкінці курсу БЗЗ-тренінгів, у 3 – по завершенню спостереження. Після останнього сеансу БЗЗ-терапії вираженість депресивних розладів зменшилася у 33,3% пацієнок, але повністю позбутися депресивних симптомів змогли лише 19% пацієнок.

Виявлено статистично вірогідну різницю між рівнем когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнок I та II групи по завершенню динамічного спостереження (див. табл. 1).

Таблиця 1. Показник психоемоційного стану пацієнок із безпліддям, які перенесли пренатальний стрес, в балах за шкалою Бека

Групи	Початок БЗЗ	Закінчення БЗЗ	$p_{1-2}$
I група (ЕКЗ+БЗЗ)	17,0 (16,0 – 18,0)	9,0 (8,0 – 11,0)	<0,001
II група (ЕКЗ без БЗЗ)	17,5 (16,0 – 19,0)	17,0 (15,5 – 19,0)	0,07
	$p_{1-2}=0,989$	$p_{1-2}<0,001$	

Таблиця 2. Реактивна тривожність за Спілбергером-Ханінім залежно від терміну лікування

Групи	Початок БЗЗ $V_{\text{сер}}=(\text{min-max})$	Закінчення БЗЗ $V_{\text{сер}}=(\text{min-max})$	$p_{1-2}$
I група (ЕКЗ+БЗЗ)	37,0 (36,0 – 47,0)	27,0 (21,0 – 31,0)	<0,001
II група (ЕКЗ без БЗЗ)	37,5 (31,5 – 42,0)	36,5 (30,5 – 42,0)	0,084
	$p_{1-2}=0,151$	$p_{1-2}<0,001$	

В II групі пацієнок не встановлено вірогідного покращення показників психоемоційного стану ( $p=0,084$ ), на відміну від пацієнок I групи, які пройшли курс БЗЗ-тренінгів ( $p<0,01$ ) (див. табл. 2).

**Обговорення результатів дослідження.** Згідно з результатами дослідження, кількість пацієнок в програмах екстракорпорального запліднення із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом, які покращили свій психоемоційний стан в результаті проведення курсу БЗЗ-тренінгів, зростала одразу наприкінці завершення курсу за умови щоденних самостійних тренувань. Виявлено достовірну різницю між показниками за відповідними шкалами на початку та наприкінці дослідження, що відображає здатність пацієнок покращити свій психоемоційний стан за допомогою методу біоуправління. За літературними даними, довготривалий ефект БЗЗ-терапії спостерігався у пацієнок із хронічним боєм у спині [12], неконтрольованою дефекацією у жінок літнього віку [13], мігренню [14]. Також доведено ефективність застосування біоуправління для корекції апатії, тривожності та депресії у пацієнок з безпліддям, але не вивчалися зміни психоемоційного стану відповідно до стадій депресивних розладів [15]. Одним із важливих результатів нашого дослідження є те, що більшість пацієнок із безпліддям та пренатальним стресом, яких лікували за допомогою екстракорпорального запліднення та тренінгів БЗЗ, змінили приналежність до тої або іншої групи по балах, згідно зі шкалами Бека та Спілбергера-Ханініна. Наприклад, до проведення БЗЗ, пацієнтка відносилася до групи пацієнок із тяжкою депресією, а після лікування перейшла до

групи з помірними коливаннями настрою, що підтверджує позитивний вплив тренінгів. Разом з цим, порівняти використання БЗЗ-тренінгів при корекції психоемоційних розладів у жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом із іншими літературними даними ми не можемо внаслідок відсутності публікацій за цією тематикою.

**Висновки.** Проведення 10-добового курсу тренінгів біологічного зворотнього зв'язку повністю супроводжується покращенням когнітивних функцій та психоемоційного стану жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом.

У пацієнок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом тривалий час зберігається позитивний вплив терапії методом біоадаптивного управління.

Тренінги із застосуванням методу біоадаптивного управління доцільно застосовувати в комплексному лікуванні психоемоційних порушень у жінок з безпліддям та пренатальним стресом, в тому числі при підготовці та проведенні програми екстракорпорального запліднення.

**Перспективи подальших досліджень:** дослідження зміни психоемоційного стану пацієнок з безпліддям та пренатальним стресом під впливом біоадаптивного управління, в тому числі в поєднанні з медикаментозною терапією.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко Н. В. Современные методы диагностики в репродуктологии. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 5 (86). С. 89-96.
2. Гавриленко В. Ю. Соціально-психологічні та моральноетичні аспекти проблеми бездітності. *Психологічні науки*. 2014. № 121. С. 73-77.
3. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., Новикова Е. И. Искусственное бесплодие современных женщин (медицинские и социальные аспекты). *Мать и дитя: матер. X регионального научн. форума*. 2017. С. 224-225.
4. Алгоритми прекоцепційного і пренатального моніторингу в родинах з порушеннями репродуктивної функції / Грабар В. В. та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. № 1 (117). С. 121-126.
5. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя: статистичний бюлетень / Державний комітет статистики. 2017. Retrieved from [http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2017/BL100\\_1\\_2017\\_02\\_born.pdf](http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2017/BL100_1_2017_02_born.pdf) (дата звертання: 05.03.2021)
6. Banerjee, S., and Argáez, C. (2017), *Neurofeedback and biofeedback for mood and anxiety disorders: A review of clinical effectiveness and guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, pp. 1-26. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531603/>
7. Duarte-Moreira, R., Castro, K., Luz-Santos, C., Martins, J., Sá, K., and Baptista, A. (2018), Electromyographic biofeedback in motor function recovery after peripheral nerve injury: An integrative review of the literature. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 43(4), 247-257.
8. Goessl, V., Curtiss, J., and Hofmann, S. (2017), The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(15), 2578-286.
9. Grebysheva, T. S., Brazovskaia, N. G., Zhukova, I. A., Nikitina, M. A., Izhboldina, O. P., Zhukova, N. G., Alifirova, V. M., and Pekker, Ya. S. (2014), *Primenenie bioupravleniia v reabilitatsii patsientov s boleznju Parkinsona [The application of biomongineering in rehabilitation of patients with Parkinson's disease]*. *Bulletin of Siberian Medicine*, 13(4), 38-42. [in Russian].
10. Kondo, K., Noonan, K., Freeman, M., Ayers, C., Morasco, B., and Kansagara, D. (2019), Efficacy of biofeedback for medical conditions: An evidence map. *Journal of general internal medicine*, 34(12), 2883–2893. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05215-z>
11. Kropp, P., Meyer, B., Meyer, W., and Dresler, T. (2017), An update on behavioral treatments in migraine – current knowledge and future options. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(11), 1059-1068.
12. McAusland, L., and Addington, J. (2016), Biofeedback to treat anxiety in young people at clinical high risk for developing psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(4), 694-701.
13. Sielski, R., Rief, W., and Glombiewski, J. (2016), Efficacy of biofeedback in chronic back pain: A meta-analysis. *International Journal of Behavioral Medicine*, 24(1), 25-41.
14. Simón, M., Bueno, A., Otero, P., Vázquez, F., and Blanco, V. (2019), A randomized controlled trial on the effects of electromyographic biofeedback on quality of life and bowel symptoms in elderly women with dyssynergic defecation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(18), 3247.
15. Skorvanek, M., Martinez-Martin, P., Kovacs, N., Rodriguez-Violante, M., Corvol, J., Taba, P., Seppi, K., Levin, O., et al. (2017), Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(4), 536-544.
16. Steer, R., Ball, R., Ranieri, W., and Beck, A. (1997), Further evidence for the construct validity of the beck depression inventory-II with psychiatric outpatients. *Psychological Reports*, 80(2), 443-446.

## PHARMACY

**FORENSIC PHARMACY: ANALYSIS OF COMPLAINTS ABOUT THE PHARMACEUTICAL PROVISION FOR PRIVILEGED CATEGORIES OF PATIENTS IN UKRAINE (EXPERIMENTAL RESEARCH)**

**Andriy Gudzenko**, Kharkiv medical academy of postgraduate education, PhD in pharmacy, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9040-007X>,

**Valentyn Shapovalov**, Kharkiv medical academy of postgraduate education, doctor of pharmacy, professor, Advocates company "Apotheosis", corresponding author, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9329-0195>,

**Valeriy Shapovalov**, Lviv medical institute, doctor of pharmacy, professor, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6696-6380>,

**Viktoriya Shapovalova**, Kharkiv medical academy of postgraduate education, doctor of pharmacy, professor, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4770-7292>.

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr/30042021/7517](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30042021/7517)

**ARTICLE INFO**

**Received** 19 January 2021

**Accepted** 15 March 2021

**Published** 30 April 2021

**KEYWORDS**

forensic pharmacy,  
pharmaceutical provision,  
privileged patients,  
pharmaceutical law.

**ABSTRACT**

The article presents the results of the research from position of forensic pharmacy concerning analysis of complaints about the pharmaceutical provision for privileged categories of patients in Ukraine. Analyzed world experience of the reimbursement system (reference pricing) in pharmaceutical provision for privileged categories of citizens comparing to existing system in Ukraine. Studied complaints of privileged contingents of patients concerning pharmaceutical supply in various health care facilities. Based on results created a matrix of complaints of privileged contingents of patients regarding unsatisfactory pharmaceutical provision. Based on the matrix of complaints, three regional lists of drugs were developed with the further development of organizational and legal measures to increase the level of pharmaceutical provision of privileged contingents of patients.

**Citation:** Andriy Gudzenko, Valentyn Shapovalov, Valeriy Shapovalov, Viktoriya Shapovalova. (2021) Forensic Pharmacy: Analysis of Complaints About the Pharmaceutical Provision for Privileged Categories of Patients in Ukraine (Experimental Research). *Science Review*. 2(37). doi: 10.31435/rsglobal\_sr/30042021/7517

**Copyright:** © 2021 **Andriy Gudzenko, Valentyn Shapovalov, Valeriy Shapovalov, Viktoriya Shapovalova**. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Introduction.** Benefits in Ukraine are provided on a categorical basis, according to the citizen's belonging to a certain privileged category depending on the social status or professional activity defined by law. Privileges are established for various purposes, as a reward to the state, to ensure an increased level of their social guarantees or as social support to ensure an adequate standard of living [1, 2].

In Ukraine, the main method of the state pharmaceutical privileged categories of patients remains public procurement for budget funds. In addition, at various times, a system of "preferential prescriptions", pilot projects to reimburse the cost of drugs, health insurance funds were introduced into practice. The ideas of insurance medicine have been actively discussed for a long time, but without any real steps for its implementation [3, 4].

Disadvantages of the state system of pharmaceutical provision of privileged contingents of patients in Ukraine include overstated costs for the purchase of drugs due to corruption schemes, lack

of market pricing, a huge number of formal requirements for tender documents, lack of long-term procurement planning by the state for manufacturing companies [5, 6].

That is why the search for alternative methods of pharmaceutical provision for privileged categories of patients at the expense of the state remains relevant.

The world experience of the reimbursement system (reference pricing) is the most cost-effective and optimal, as it implements the principle of targeted subsidies. Reference pricing in the world is primarily aimed at establishing the level of reimbursement at the expense of the state, and retail prices are influenced by market mechanisms and the laws of free competition. This mechanism is used by the vast majority of countries and in practice has reduced health care costs by up to 50% [7, 8, 9].

For the first time in Ukraine, preferential pharmaceutical provision with elements of reimbursement of certain categories of patients with certain diseases was launched in 1998. Unfortunately, this area is developing less actively. Sufficient funds are not allocated for the pharmaceutical provision of beneficiaries with medicines. On the example of preferential pharmaceutical supply of medicines to people affected by the Chernobyl disaster, we can see how the financial support of the state went to a separate fund, which is replenished by direct mandatory payments from the population [10, 11].

In 2012, Ukraine launched the first pilot project to reimburse the cost of drugs for the treatment of people with hypertension. Despite some positive results at the initial stage of the project, such as lower antihypertensive drugs and positive indicators of real reimbursement to patients, today most pharmaceutical companies treat it with irritation rather than interest in participating.

The main feature of the pharmaceutical supply of different contingents of patients is the social orientation. Therefore, it is necessary to actively develop the social potential of health care facilities (hospitals, clinics, pharmacies). The activities of the health care facilities include the implementation of costs, which are the basis for the formation of pricing policy for drugs. In market conditions, the main condition for effective pharmaceutical provision of privileged categories of patients is transparency, completeness, reliability, honesty and efficiency of information about the costs that form the cost of drugs [12, 13, 14].

**Purpose of the research** was to analyze the complaints of privileged contingents of patients for pharmaceutical supply in health care facilities (hospitals, clinics, pharmacies) from the position of forensic pharmacy and pharmaceutical law.

**Materials and Methods.** The current research was carried out using the system approach during 2017–2020. The materials were questionnaires of employees of health departments among a number of regional state administrations, 58 health care institutions, 18 communal and private pharmacies that provide pharmaceutical benefits to privileged categories of patients.

The information base of the study consisted of scientific works of foreign and domestic scientists on issues related to the organization of pharmaceutical business, management, forensic pharmacy, pharmaceutical supply, pricing policy for drugs [15, 16, 17].

Modern research methods were used: normative and legal, documentary, retrospective, bibliographic, systemic, forensic-pharmaceutical, sociological (questionnaire survey), comparative, marketing, graphic, mathematical analysis. Mathematical processing and statistical evaluation of data was performed using Microsoft Excel.

The study of the article is a fragment of research work of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education on "Improving the organizational and legal procedure for providing patients with drugs from the standpoint of forensic pharmacy, organization and management of pharmacy" (state registration number 0116U003137, deadline 2016-2020) and "Pharmaceutical and medical law: integrated approaches to the drug circulation system from the standpoint of forensic pharmacy and organization of pharmaceutical business" (state registration number D/21U000031, deadline 2021-2026).

**Research results.** Five thousand fifty complaints from privileged categories of patients about unsatisfactory pharmaceutical supply were processed according to a specially developed questionnaire [18].

Found that 61% of complaints of privileged patients (women accounted for 38%; men – 62%) were related to late or incomplete provision of prescription drugs. Violation of the rights of privileged categories of patients to receive drugs on discounted and free prescriptions of doctors was recorded in 58% of complaints.

At the preparatory stage of the study, a superficial analysis of the study materials was performed in order to eliminate improperly completed questionnaires and calculate the minimum number of them to obtain representative data of the study results according to the formula:

$$n = \frac{N}{1 + 0.015 \cdot N}$$

where n – is the number of questionnaires;  
 N – is the total number of respondents.

In the course of the study, a matrix of complaints based on patient reports of unsatisfactory pharmaceutical supply of drugs of different clinical and pharmacological, classification and legal and nomenclature and legal groups was constructed (Fig. 1).

Based on the matrix of complaints, appropriate lists of drugs were developed with the further development of organizational and legal measures to increase the level of pharmaceutical provision of privileged contingents of patients.

Revealed that the reference pricing mechanism in the world is primarily aimed at establishing the level of reimbursement at the expense of the state, and retail prices are influenced by market mechanisms and the laws of free competition. This mechanism is used by the vast majority of EU countries and in practice has reduced health care costs by up to 50% depending on the state [19, 20, 21].

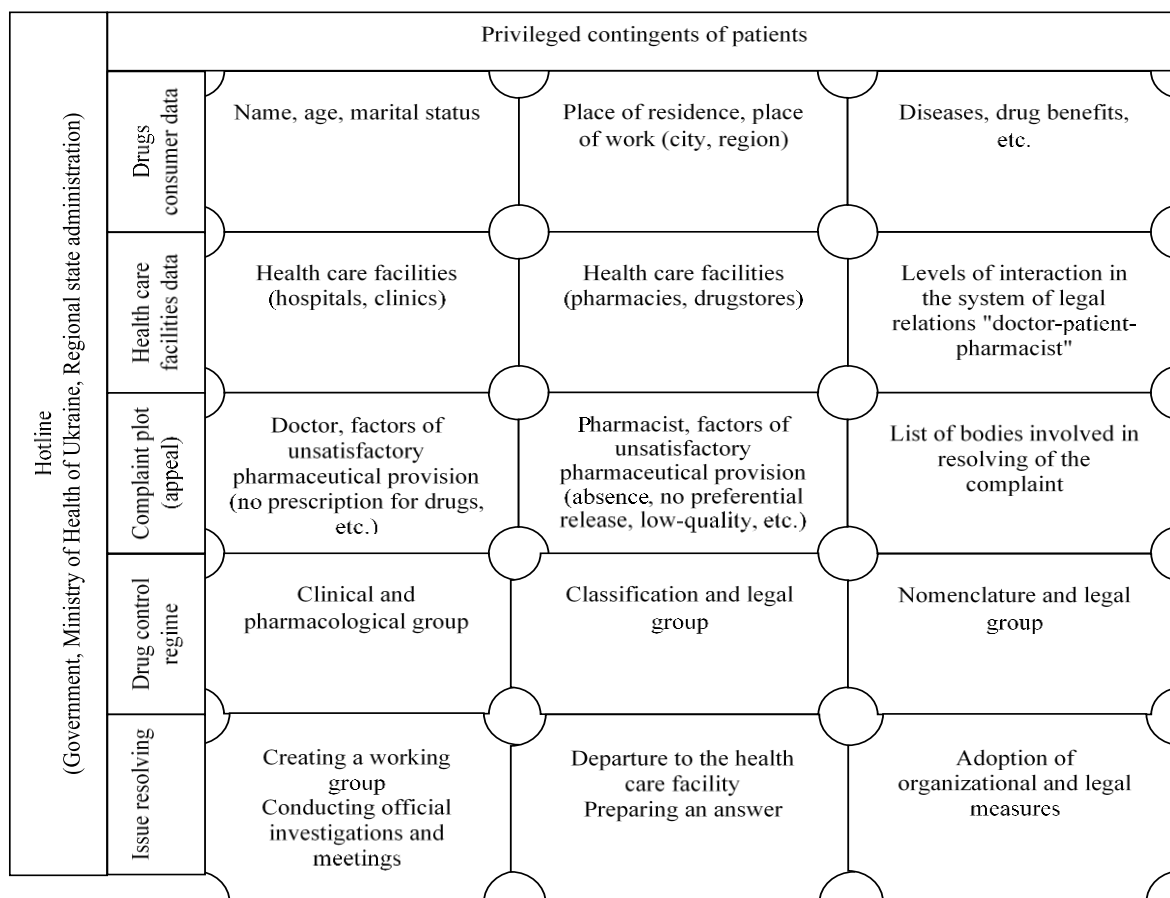


Fig. 1. Matrix of complaints of privileged contingents of patients regarding unsatisfactory pharmaceutical provision (source: own development)

**Discussion.** In accordance to the ATC classification, the clinical and pharmacological distribution of drugs by five clinical and pharmacological groups, which appeared in the complaints of privileged contingents of patients [22]:

- A - Drugs affecting the digestive system and metabolism (9.5%)
- C - Drugs affecting the cardiovascular system (44.5%)
- D - Dermatological products (3.2%)
- M - Medications for musculoskeletal system (1.6%)
- N - Drugs acting on the nervous system (41.2%)

Thus, the unsatisfactory level of pharmaceutical provision of privileged categories of patients among the drugs of clinical and pharmacological group C "Drugs that affect the cardiovascular



system" (44.5% of complaints); the share of complaints about drugs of group N acting on the nervous system is 41.2%; group A - 9.5%.

Based on the study, three regional lists of drugs for pharmaceutical support of privileged categories of patients were compiled.

List 1 included OTC drugs of the general group on complaints of privileged contingents of patients (Table 1). The biggest number of OTC drugs of the general group belongs to the ATC codes A and N (by 40% respectively).

Table 1. Regional list one. OTC drugs of the general group on complaints of privileged contingents of patients (source: own development)

No.	INN	ATC code	Clinical and pharmacological group
1	Fish oil oxidation products	D08AX	Antiseptics and disinfectants
2	Silymarin	A05BA03	Hepatoprotective drugs
3	Hyperici herba, Passiflorae herba, Valerianae radix, Crataegi folium cum flore, Lupuli flos, Melissa herba, Sambusi flos, Guaifenesin	N05CM	Sedatives
4	Sea buckthorn oil	A02X	Drugs that affect the digestive system and metabolism. Drugs for the treatment of acid-dependent diseases
5	Metamizole sodium, combinations with psycholeptics	N02BB72	Analgesics antipyretics

List two included prescription drugs of the general group on the complaints of privileged contingents of patients (Table 2).

Table 2. Regional list two. Prescription drugs of the general group on complaints of privileged contingents of patients (source: own development)

No.	INN	ATC code	Clinical and pharmacological group
1	Deproteinized hemoderivative from calf blood	A16AX	Drugs that affect the digestive system and metabolic processes
2	Chlorpromazine	N05AA01	Antipsychotic drugs. Phenothiazine derivatives with aliphatic structure
3	Amlodipine	C08CA01	Selective calcium antagonists with a predominant effect on blood vessels. Dihydropyridine derivatives
4	Atenolol	C07AB03	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers
5	Metoprolol	C07AB02	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers
6	Barbiturates in combination with other drugs	N05CB02	Hypnotics and sedatives. Barbiturates in combination with drugs of other groups
7	Essential phospholipids	A05BA	Hepatotropic drugs
8	Amiodarone	C01BD01	Antiarrhythmic drugs, class III
9	Levodopa and decarboxylase inhibitor	N04BA02	Antiparkinsonian drugs. Dopaminergic drugs. DOPA and derivatives. Levodopa with decarboxylase inhibitor
10	Nalbuphine	N02AF02	Analgesics. Opioids. Morphine derivatives
11	Nimesulide	M01AX17	Non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs
12	Metamizole sodium, Fenpiverinium bromide, Pitofenone hydrochloride	A03DA02	Synthetic anticholinergics in combination with analgesics
13	Ethanol	D08AX08	Antiseptics and disinfectants

Important to note, that among the prescription drugs of the general group on the complaints of privileged contingents of patients (Table 2) the first three positions on the unsatisfactory level of pharmaceutical supply were drugs with three ATC codes: "N" drugs acting on the nervous system (Aminazine, Valocordine, Levome, etc.) - 30.8%; "C" drugs that affect the cardiovascular system (Amlodipine, Betaloc, Atenolol etc.) - 30.8%; "A" drugs that affect the digestive system and metabolism (Actovegin, Essentiale forte H, Renalgane) - 23.0%.

As the place of ranking received the most complaints from the privileged contingents of patients regarding the pharmaceutical supply of drugs that affect the cardiovascular system, it was further analyzed, systematized, copied and compiled Regional List three - drugs of the general group affecting the cardiovascular system for complaints of different contingents of patients (Table 3).

Table 3. Regional list three. Drugs of the general group affecting the cardiovascular system on the complaints of privileged contingents of patients (source: own development)

No.	INN	ATC code	Clinical and pharmacological group	Nomenclature and legal group
1	2	3	4	5
1	Amlodipine	C08CA01	Selective calcium antagonists with a predominant effect on blood vessels. Dihydropyridine derivatives	By the F-1 recipe
2	Atenolol	C07AB03	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers	By the F-1 recipe
3	Adenosine	C01EB10	Cardiac drugs. Adenosine	By the F-1 recipe
4	Enalapril	C09AA02	Angiotensin-converting enzyme inhibitors	By the F-1 recipe
5	Metoprolol	C07AB02	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers	By the F-1 recipe
6	Bisoprolol	C07AB07	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers	By the F-1 recipe
7	Lisinopril and amlodipine	C09BB03	Combined drugs of ACE inhibitors	By the F-1 recipe
8	Enalapril	C09AA02	Angiotensin-converting enzyme inhibitors	By the F-1 recipe
9	Enalapril	C09AA02	Angiotensin-converting enzyme inhibitors	By the F-1 recipe
10	Enalapril and diuretics	C09BA02	Combined drugs of ACE inhibitors. Captopril and diuretics	By the F-1 recipe
11	Calcium gluconate	A12AA03	Calcium preparations	OTC
12	Captopril and diuretics	C09BA01	Combined drugs of ACE inhibitors. Captopril and diuretics	By the F-1 recipe
13	Bisoprolol	C07AB07	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers	By the F-1 recipe
14	Amiodarone	C01BD01	Antiarrhythmic drugs, class III	By the F-1 recipe
15	Lacidipine	C08CA09	Calcium channel blockers. Selective calcium channel blockers with a predominant effect on blood vessels	By the F-1 recipe
16	Lisinopril	C09AA03	Angiotensin-converting enzyme inhibitors	By the F-1 recipe
17	Lisinopril	C09AA03	Angiotensin-converting enzyme inhibitors	By the F-1 recipe
18	Betaxolol	C07AB05	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers	By the F-1 recipe
19	Losartan	C09CA01	Agents acting on the renin-angiotensin system. Simple drugs of angiotensin II receptor antagonists	By the F-1 recipe
20	Meldronium	C01EB22	Cardiac drugs	By the F-1 recipe
21	Nebivolol	C07AB12	Selective $\beta$ -adrenoceptor blockers	By the F-1 recipe
22	Trimetazidine	C01EB15	Cardiac drugs	By the F-1 recipe
23	Propafenone	C01BC03	Drugs for the treatment of heart disease. Antiarrhythmic drugs of the IC class	By the F-1 recipe
24	Amlodipine	C08CA01	Selective calcium antagonists with a predominant effect on blood vessels. Dihydropyridine derivatives	By the F-1 recipe

Based on the calculations, it was proved that the most unsatisfactory level of pharmaceutical supply received complaints about drugs Amlodipine, Atenolol, Adenosine, Enalapril, Amiodarone (95.8%).

**Conclusions.** 1. It is substantiated that the main feature of pharmaceutical provision of privileged contingents of patients is social orientation. It is proved that it is necessary to actively develop the social potential of health care facilities in the format of transparency, completeness, reliability, and efficiency of information about the costs that form the cost of drugs.

2. From the position of forensic pharmacy, five thousand fifty complaints were processed from privileged categories of patients regarding unsatisfactory pharmaceutical supply according to a specially developed questionnaire.

3. In the course of the study, a matrix of complaints based on patient reports of unsatisfactory pharmaceutical supply of drugs of different clinical-pharmacological, classification-legal and nomenclature-legal groups was constructed.

4. On the basis of the matrix of complaints, three regional lists of drugs were developed with the further development of organizational and legal measures to increase the level of pharmaceutical provision of privileged contingents of patients.

5. It is noted that the reference mechanism of drug pricing is aimed at establishing the level of reimbursement at the expense of the state and reducing costs to 50% for pharmaceutical provision of privileged categories of patients.

## REFERENCES

1. Anderson P.D., O'Donnell J. The Forensic Pharmacist. Drug Injury: Liability, Analysis, and Prevention. Hardcover. 2017. N 23. Pp. 761-770.
2. ATC-classification. [Electronic resource]. Compendium on-line. Retrieved from <http://compendium.com.ua/atc>. (application date 05.10.2018).
3. Concerning the importance of forensic and pharmaceutical researches to improve patients' accessibility to medicines / V. Shapovalov, A. Gudzenko, L. Komar, A. Butko, V. Shapovalova, V. Shapovalov. *Pharmacia*. 2017. Vol. 65. N. 2. P. 23–29.
4. Experience of Great Britain in organization of healthcare system for pharmaceutical provision with medicines for privileged categories of citizens / V.V. Shapovalov (Jr.), V.O. Shapovalova, V.V. Andrieieva, V. V. Shapovalov. *Health of society*. 2019. Vol. 78, N. 1. P. 36–40. (doi: 10.22141/2306-2436.8.1.2019.172617).
5. Experience of Poland concerning and organization of healthcare system for the pharmaceutical provision for privileged categories of citizens / V.V. Shapovalov (Jr.), A.O. Gudzenko, V.A. Shapovalova, V.V. Andrieieva, V.V. Shapovalov. Proceeding of articles the international scientific conference «Advance of Science». Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 17 May 2019. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2019. P. 16-22.
6. Experience of the USA concerning and organization of healthcare system for the pharmaceutical provision for privileged categories of citizens / V.V. Shapovalov (Jr.), A.A. Gudzenko, V.V. Andrieieva, V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. N. 1. P. 81–87. (doi: 10.5281/zenodo.2639521).
7. Freeman J. S. Providing whole-person care: integrating behavioral health into primary care. *N.C. Med. J.* 2015. Vol. 76, N 1. P. 24–25, 27–28.
8. Forensic and pharmaceutical study of the presence of a causal link between the degree of alcohol abuse and qualification level of the respondents / V. Shapovalov, A. Gudzenko, V. Shapovalova, A. Osyntseva, V. Shapovalov. *Pharmacia*. 2017. Vol. 66, N. 3. P. 31–39.
9. General characteristic of pharmaceutical provision for privileged categories of citizens in Ukraine / V.V. Shapovalov, O.P. Gudzenko, V.A. Shapovalova, V.V. Andrieieva, V.V. Shapovalov. The 10th International conference “Science and society”: Accent Graphics Communications (March 15, 2019). Premier Publishing s.r.o. Hamilton, Canada, 2019. P. 90-96.
10. Gorokhov S.V., Starynchuk S.D. Comparative analysis of medical insurance systems of foreign countries [Electronic resource]. Retrieved from [http://www.apfs.in.ua/v9\\_2015/8.pdf](http://www.apfs.in.ua/v9_2015/8.pdf) (application date 04. 02. 2017).
11. Health insurance and mortality in US adults / A. P. Wilper, S. Woolhandler, K. E. Lasser, D. McCormick, D. H. Bor. *American Journal of Public Health*. 2009. Vol. 99. N. 12. P. 2289-2295.
12. Heilmann P. To have and to hold: personnel shortage in a Finnish healthcare organisation. *Scand. J. Public Health*. 2010. Vol. 38. N. 5. P. 518-523.
13. Kuchekar B.S. *Forensic Pharmacy*. Nirali Prakashan, 2006. 460 p.
14. Mason A., Goddard M., Weatherly H., Chalkley M. Integrating funds for health and social care: an evidence review. *Journal of Health Services Research*. 2014. P. 20-27.
15. Medicine in the UK: from each - whenever possible, for everyone - on demand. Retrieved from <https://www.vz.kiev.ua/medytsyna-velykoyi-brytaniyi-vid-kozhnogo-po-mozhlyvosti-kozhnomu-po-potrebi/> (application date 25.10.2017).
16. Meta D., Shukhov V., Chuchalin A. The British national form (politics, structure, features, example for imitation). [Electronic resource]. Retrieved from <http://evbmed.fbm.msu.ru/rwinwww/publica/bnf.html> (application date 24.07.2017).
17. Ministry of healthcare of Ukraine official site [Electronic resource]. Retrieved from <http://moz.gov.ua/> (application date 07.05.2018).
18. National Health Service. Retrieved from <http://www.nhs.uk/pages/home.aspx> (application date 24.07.2017).
19. Organizational and legal evaluation of availability of medicines' circulation for cancer patients / V.V. Shapovalov, S.I. Zbrozhek, V.O. Shapovalova, V.V. Shapovalov. *Pharmacia*. 2018. Vol. 65, N. 2. P. 17-22.
20. Shapovalova V.A. Link between Forensic Psychiatry and Forensic Pharmacy. Abstracts of the XI World Congress of Psychiatry. London, United Kingdom, 6–11 August 1999. Vol. 2. 300 p.
21. Study of Medication Errors on a Community Hospital Oncology Ward. 2016. [Electronic resource]. PubMed. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793607/>. (application date 07.05.2018).
22. WHO Drug Information. Retrieved from <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en>. (application date 07.05.2018).

**Open Access Peer-reviewed Journal**

# **Science Review**

**DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr)**

**2(37), April 2021**

SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



Passed for printing 25.04.2021. Appearance 30.04.2021.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

Publisher RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2021

Numer KRS: 0000672864

REGON: 367026200

NIP: 5213776394

<https://rsglobal.pl/>