

Ю.В. Дельва
Р.І. Яцишин
О.І. Дрогомерецька
О.І. Бабенко

Івано-Франківський
національний медичний
університет

Ключові слова: ревматоїдний артрит, інноваційні технології, персоналізована медицина, стратегія лікування.

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ПОШУК НОВИХ СТРАТЕГІЙ ЛІКУВАННЯ

Майбутнє інноваційних терапевтичних методів лікування ревматоїдного артриту (РА) створює великий потенціал для хворих, які не реагують достатньою мірою на сучасні методи лікування. Технології клітинної терапії, РНК-терапії, нанотехнології, технології редагування генів відкривають заманливі перспективи для покращення результатів лікування. Поглиблення знань про патогенез і природу РА, прогрес у медичних дослідженнях надають можливість для ідентифікації біомаркерів, прогностичних вказівок відносно перебігу хвороби і впровадження персоналізованої медицини у лікування РА, а також, враховуючи фенотип РА, призначати хворим раціональну індивідуальну стратегію лікування. Необхідно продовжувати роботу науковців і клініцистів із пошуку нових рішень. В огляді висвітлюються останні роботи науковців щодо розробки нових перспективних технологій і тактик лікування РА, які допоможуть досягнути в підсумку ефективного контролю над хворобою. **Мета дослідження:** висвітлити головні напрямки пошуку перспективних технологій та підходів у лікуванні РА в світлі нових даних, отриманих науковцями останнім часом. **Матеріали і методи.** Проаналізовано науково-методичну літературу в базах даних PubMed, ELSEVIER, Google Scholar за 2014–2024 рр. із відбором найбільш актуальної інформації. Пошук проводився із використанням відповідних ключових слів: ревматоїдний артрит, інноваційні технології, персоналізована медицина, стратегія лікування. **Результати.** Наведені актуальні дані щодо технологій клітинної терапії, РНК-терапії, нанотехнологій, технологій редагування генів та інших, які відкривають обнадійливі перспективи для покращення результатів лікування РА. **Висновки.** Необхідно продовжувати роботу науковців і клініцистів щодо пошуку, опрацювання та впровадження у практику нових підходів і стратегій у лікуванні РА. Найбільш привабливою перспективою в лікуванні РА стало би відновлення у хворих імунної толерантності.

Ревматоїдний артрит (РА) уражує близько 1% населення, причому поширеність хвороби зростає з віком. РА найчастіше розпочинається у віці 40–50 років, у жінок відзначається в 3–5 разів частіше, ніж у чоловіків [43]. Головним клінічним проявом захворювання є рецидивуючий поліартрит, що уражує суглоби кистей та стоп, колінні, ліктьові, кульшові суглоби. Перебіг РА нестабільний, з епізодичними загостреннями. Без адекватного лікування вираженість симптоматики поступово збільшується до важкого пошкодження і деформації суглобів. Морфологічні зміни та дисфункція суглобів при РА є результатом ураження суглобових хрящів та кісток, атрофії скелетних м'язів, синовіту, субхондральної ерозії, ураження зв'язок та сухожиль [13]. РА також уражує інші тканини й органи, а саме: шкіру, судини, очі, нерви, нирки, легені, печінку, серце, скелет. Ускладнення РА і супутні захворювання скорочують тривалість життя на декілька років [43]. Захворювання суттєво позначається на якості повсякденного життя хворих та є значним соціально-економічним тягарем.

Для розробки ефективної стратегії лікування будь-якого захворювання необхідно досконало розуміти його етіопатогенез та молекулярні механізми. При РА уражуються синовіальні оболонки суглобів [29]. За нормальних умов синовіальна мембрана тонка і сформована незначною кількістю макрофагальних та фібробластних клітин, тоді як у хворих на РА [13] вона має запальний фенотип і стає гіпертрофованою. Відбувається активація та інфільтрація в синовіальну тканину різних імунних клітин, головним чином макрофагів, Т-клітин, В-клітин, нейтрофілів, дендритних клітин (ДК), гладких клітин, які беруть участь у продукції різних хімічних медіаторів та інтерлейкінів, що в підсумку і викликає запальний процес.

Раннє розпізнавання хвороби і ранній початок лікування надзвичайно важливі. Патогенні процеси (поява циркулюючих аутоантитіл, підвищений рівень запальних цитокінів та хемокінів, зміни клітинного метаболізму), які відіграють роль у розвитку РА, розпочинаються задовго до того [3, 13, 26], як хвороба стане клінічно маніфестною. Ідентифікація хвороби ще в доклінічній стадії надасть унікаль-

ну можливість загальмувати чи заблокувати розвиток хвороби. Після підтвердження діагнозу РА необхідно негайно розпочинати лікування, щоб знизити активність імунозапального процесу або, можливо, навіть досягнути повної ремісії [33]. У протилежному випадку розпочнеться деструкція суглобових тканин, що в перспективі стане причиною інвалідності. Більш того, неконтрольований перебіг РА як системного захворювання ускладниться ураженням інших органів та тканин.

З історії вивчення РА відомо, що впродовж тривалого часу проводився пошук дієвих підходів до лікування [17], які включали дієтотерапію, голодування, акупунктуру, гіпноз, укуси бджіл, екстракти плаценти, переливання крові, вітаміни, електропроцедури, магніти, різноманітні бальзами, введення інсуліну, лікування п'явками, гарячою та холодною водою тощо.

Першими препаратами, які отримали визнання в лікуванні РА, стали протизапальні засоби. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикостероїди (ГКС) є засобами достатньо ефективними для полегшення болю та скутості у хворих на РА, однак вони зовсім не впливають на прогресування захворювання.

Хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (DMARDs), що широко застосовуються в лікуванні РА, включають звичайні синтетичні, таргетні синтетичні (tsDMARDs) і біологічні (bDMARDs) засоби. Вони довели свою ефективність, суттєво сповільнюючи та попереджаючи деструкцію суглобів [8, 12]. У наш час тривають пошуки нових DMARDs, більш ефективних із мінімальною побічною дією.

Упродовж останнього часу з'являються нові перспективні методи лікування РА (клітинна терапія, РНК-терапія, наномедицина та ін.), дослідження із впровадження яких демонструють обнадійливі результати. Проте до застосування їх на практиці необхідно провести ще чимало пошукових та порівняльних досліджень.

На сьогодні не існує достатньо ефективного лікування РА, а доступні методи лікування спрямовані переважно на зменшення вираженості запалення суглобів, попередження незворотного пошкодження кісток та підтримання функції суглобів. У лікуванні застосовуються НПЗП, різні класи DMARDs, ГКС та ін. Однак ці препарати часто не дають потрібного ефекту, а тривалий прийом деяких із них може призводити до серйозних побічних ефектів. Покращення результатів лікування РА очікується від впровадження в практику принципів персоналізованої медицини, тобто індивідуального підходу до підбору препаратів із врахуванням фенотипу хвороби.

Мета роботи: провести огляд сучасної літератури, навести актуальну інформацію, опубліковану останніми роками, щодо пошуку та апробації нових перспективних технологій та інноваційних рішень для результативного лікування та зупинки прогресування РА, впровадження засад персоналізованого підходу до терапії хворих на РА з метою підви-

щення ефективності лікування, покращення якості життя пацієнтів, окреслити напрямки та завдання подальшої роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний огляд літературних даних (обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті) проведено з використанням інформаційного аналізу наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за період 2005–2024 рр. Пошук проводився за такими ключовими словами: «ревматоїдний артрит», «інноваційні технології», «персоналізована медицина», «стратегія лікування».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хоча причина РА невідома, вважається, що його зумовлюють як генетичні особливості (утворення аутореактивних клітин), так і певна ініціююча подія (наприклад вірусна або бактеріальна інфекція, пошкодження тканин), яка надає підготовленим антигенпрезентуючим клітинам можливість активувати наявні аутореактивні лімфоцити, що порушує толерантність і веде до деструкції та руйнування тканин. Розвиток артриту при РА, за даними досліджень, опосередковується Т-, В-клітинами, макрофагами, фібробластами, а його початок супроводжується інфільтрацією синовіальних оболонок антигенпрезентуючими клітинами, запуском аутоантигенспецифічних Т- та В-клітинних реакцій у лімфатичних вузлах і навколишніх тканинах. Основними інфільтруючими клітинами в уражених суглобах при цьому є Т-, В-клітини і моноцити [2, 3, 29]. Активовані Т-клітини в синовіальних оболонках взаємодіють із резидентними макрофагами, дендритними клітинами, синовіоцитами та остеокластами.

У процесі активації та контролю клітинного імунітету відіграють важливу роль Т-лімфоцитасоціювані рецептори CTLA-4 та CD28. Як ліганди на антигенпрезентуючих клітинах вони, відповідно, гальмують або стимулюють Т-клітини. Пошук шляхів впливу при РА на регуляцію функції Т-клітин проводився в різних дослідженнях [6]. Абатацепт — перший препарат, який селективно зв'язується із CD80 і CD86 і гальмує активацію Т-клітин [7]. Окрім абатацепту, створені та проходять випробування при РА інші препарати односпрямованої дії (сіркумаб, олокізумаб, клазакізумаб та ALX-0061). Клінічні дослідження тривають, однак отримані попередні результати довели перспективність розробки цього напрямку в лікуванні РА.

Також відомо, що В-клітини впливають на патогенез РА [18, 20], і це може бути використано для лікування. Є два підходи до впливу на В-клітини: пряме пригнічення із використанням моноклональних антитіл та непряме — через інгібування цитокінів. Ритуксимаб — химерне моноклональне антитіло проти CD20 і один із засобів лікування для інгібування В-клітин. Цей препарат у 2006 р. ухвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA)

для лікування РА. Ефект ритуксимабу є результатом комплементзалежної цитотоксичності та апоптозу В-клітин. Створені інші, подібні до ритуксимабу препарати, відомі як анти-CD20 другого покоління (обинутузумаб, велтузумаб, окрелізумаб й офатумумаб). Для більш ефективної дії на В-клітини пропонується комбінувати ритуксимаб із белімумабом. Белімумаб — це людське моноклональне антитіло IgG1, розроблене для впливу на фактор активації цитокинів В-клітин (BAFF). Цей засіб знижує кількість та активність В-клітин через інгібування цитокинів, а ще зменшує кількість плазматичних клітин і має високу афінність. Комбінація белімумабу та ритуксимабу продемонструвала високу ефективність у лікуванні РА [46].

У зв'язку із відомим впливом на розвиток запального процесу моноцити та макрофаги вважаються провідними елементами в патогенезі РА. Більше того, поляризація макрофагів може спричиняти трансформацію з протизапального фенотипу (M2) на прозапальний фенотип (M1) із різким зростанням секреції прозапальних цитокинів [37]. Тривалість життя макрофагів постійно контролюється через апоптоз, що, зокрема, регулює імунний гомеостаз. З'ясовано, що у хворих на РА темп апоптозу макрофагів знижується [10]. Нові дослідження спрямовуються [53] на пошук прямої індукції апоптозу макрофагів через цитотоксичні хіміотерапевтичні препарати або через системи цілеспрямованого селективного впливу на ці клітини. Пошук засобів впливу на реполяризацію M1-M2 також є предметом нових експериментальних розробок, в яких використовуються наночастинки, суміші міцел або специфічні антагоністи.

В якості нового потенційно перспективного методу лікування РА було взято до уваги мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) завдяки їхнім імунорегуляторним, протизапальним та регенераторним властивостям. МСК являють собою мультипотентні стромальні клітини, які здатні трансформуватись у мезенхімальні (кісткові та хрящові). Крім того, ці клітини також мають імуносупресивні властивості та здатні гальмувати активність Т-клітин *in vitro*. Виявилось, що МСК модулюють імунну систему шляхом прямої міжклітинної взаємодії та секреції різних медіаторів, пригнічують запальний процес та сприяють імунній толерантності [45]. Залежно від навколишнього середовища МСК здатні змінювати фенотип, набуваючи якості прозапального (MSC1) або протизапального фенотипів (MSC2). При високих рівнях у середовищах фактора некрозу пухлин (TNF)- α і інтерферону (IFN)- γ МСК трансформуються в протизапальний фенотип [60]. МСК секретують розчинні фактори і цитокини (простагландин E (PGE₂), трансформуючий фактор росту (TGF)- β , HLA-G5, IDO, інтерлейкін (IL)-10, E2, оксид азоту і циклооксигеназу), які пригнічують запальний процес і проліферацію Т-клітин (стимулюють їх диференціацію у регуляторні Т-клітини), пригнічують проліферацію, диференціацію В-клітин, а також сприяють поляризації макрофагів до протизапального

фенотипу [4, 58, 60]. Стимуляція МСК викликає [4] імуномодулюючий ефект завдяки вивільненню біоактивних молекул і через прямий контакт із клітинами імунної системи. МСК демонструють здатність знижувати активність клітин-кілерів та затримувати дозрівання дендритних клітин. Усе вищезгадане, а також здатність МСК трансформуватись у специфічні типи клітин, лягло в основу спроб використати їх у лікуванні РА.

Міжнародне товариство з клітинної та генної терапії (International Society for Cell & Gene Therapy — ISCT) затвердило критерії класифікації людських МСК для клітинної терапії. Зокрема, ці клітини повинні стимулювати експресію поверхневих маркерів (CD73, CD90 і CD105), а також диференціюватися в певних умовах *in vitro* в остеобласти, адипоцити і хондробласти. Проведено рандомізоване контрольоване клінічне дослідження [15] з метою оцінки терапевтичного ефекту МСК при лікуванні пацієнтів із РА. У групі обстежених, яким вводилися МСК, виявлено помітне покращення самопочуття та зменшення вираженості запального набряку і болю у суглобах порівняно з контрольною групою. У пацієнтів із рефрактерним РА, які отримували лікування МСК, підвищувалася експресія генів IL-10 і TGF- β 1. Зазначене дозволяє вважати [42], що ця технологія завдяки імуномодулюючому і протизапальному ефектам, регенеративному та протекторному впливу на хрящ та інші тканини суглобів є однозначно перспективною, відіграватиме важливу роль у лікуванні РА в недалекому майбутньому [28]. Слід продовжувати експериментальні та клінічні дослідження для розробки оптимальних підходів до лікування, з'ясування довготермінових ефектів та ризиків, пов'язаних із використанням МСК. Тому необхідно впровадити у практику досліджень стандартизовані протоколи (включаючи виробництво МСК, режим, дози та тривалість лікування), здійснювати суворий контроль якості та безпеки. Важливо також встановити оптимальні дози та час лікування МСК у хворих на РА, визначитись у питанні, чи слід використовувати цей метод у формі монотерапії чи в поєднанні з іншими методами лікування.

Дендритні клітини (ДК) відіграють важливу роль у регуляції імунних реакцій шляхом захоплення, обробки та надання антигенів Т-клітинам, впливаючи при РА на природу і перебіг хвороби. Фенотип ДК, що визначається експресією поверхневих молекул, продукцією цитокинів та хемокінів, впливає на стан імунної системи, баланс між індукцією і підтриманням толерантності. ТолДК — це пул антигенпрезентуючих ДК, які відповідають за підтримку імунних реакцій, вони необхідні для індукції і регуляції первинної імунної відповіді. ТолДК мають імуносупресивні властивості через вплив на Т-клітини, сприяючи анергію (інактивацію) Т-клітин або їх апоптоз [5, 32, 35].

ТолДК можна отримати за допомогою фармакологічних та генетичних модифікацій, а також через контроль дозрівання *in vitro*. У дослідженні [5] зафіксовано зменшення вираженості клінічної симптоматики артриту після внутрішньосуглобового введення

ня препарату з толДК із відсутністю будь-яких побічних проявів. Використання модифікованих толДК продемонструвало позитивні результати при різних аутоімунних захворюваннях та РА [16, 44]. Дослідження в цьому напрямку [35] необхідно продовжувати для кращого розуміння можливостей використання толДК у лікуванні РА.

РНК-терапія може цілеспрямовано регулювати процеси експресії генів або синтез білка, що робить цю технологію придатною для лікування різноманітних патологічних станів через вплив на певні генетичні цілі [16]. Науковці розробляють на основі РНК нові терапевтичні технології, які працюватимуть для специфічної регуляції генів, що пов'язані із певними захворюваннями та різними варіантами їх перебігу. РНК-інтерференція (RNAi) при цьому являє собою ендогенний механізм пригнічення інформаційної РНК і включає малі інтерферуючі РНК (siRNA) та мікроРНК (miRNA) [44]. Основна функція РНК-інтерференції — допомога в підтримці клітинного гомеостазу через зниження експресії генів та синтезу білка. Системи доставки RNAi апробовані на експериментальних моделях РА на тваринах. Завдяки прогресу в секвенуванні генома РНК-терапія може впливати на конкретні гени, створюючи потрібну послідовність нуклеотидів [14], а це надає широкі можливості для лікування різних захворювань.

Дослідження на основі siRNA продемонструвало багатообіцяючі перспективи та очевидний ефект у лікуванні хворих на РА. Розроблений для РА зразок siRNA цілеспрямовано пригнічує певні гени і має високу специфічність завдяки своїй повній компліментарності [41]. Унікальні siRNA розроблені для пригнічення запального процесу, зокрема, для зниження рівнів IL-1 β і TNF- α , зменшення деструкції в тканинах суглобів і покращення репаративних процесів. Зацікавленість викликають повідомлення [52, 56] про створення системи спільної доставки siRNA MMP-9 у комплексі із метотрексатом для лікування хворих на РА. Ця технологія ефективно гальмує деструкцію суглобових тканин. Технології редагування генів є новітнім перспективним методом, а подальші роботи в цьому напрямку відкриють нові можливості для лікування РА. Перед тим як впровадити в медичну практику цю технологію, слід розв'язати ряд проблем, насамперед попередження розвитку побічних ефектів та опрацювання механізму доставки. У роботі [25] досліджувалося застосування технології редагування генів для модифікації Т-клітин і гальмування запалення у хворих на РА. При цьому використовувався метод трансдукції гена *CAR-T*. Отримані дані засвідчують перспективність цієї технології в лікуванні РА. Зокрема, за продемонстрованими даними, система Cas9 із короткими паліндромними повторами і регулярно розміщеними кластерами (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) дозволяє здійснювати точну модифікацію генів, пов'язаних із РА (генів *MYC*, *FOXO1*, *SNP rs6927172*, *TNFAIP3*, *OLIG3* та *miR-155*), що в підсумку обіцяє забезпечити виражений клінічний ефект.

Розвиток наномедицини позначився роботами в аспекті винайдення ефективних наноносіїв для лікування РА, спроможних доставляти ліки в зони їх очікуваної дії [11]. Дослідниками підтверджені позитивні терапевтичні результати, доведена безпека *in vivo* різних наноносіїв, а краще розуміння патофізіології РА, вивчення сигнальних шляхів дозволяє обрати найбільш раціональні для цього прийому лікування лікарські препарати. Особливістю нанотехнології в медицині є те, що інкапсуляція активного компонента в наноносій перетворює доти нерозчинні лікувальні середники в розчинні, а це обмежує їхній вплив на тканини за межами зони патології. У наномедицині використовуються різні стратегії спрямування (активні, пасивні або біоміметичні), а також системи переносників, які реагують на стимули для оптимізації доставки препарату [49].

Одним із інноваційних підходів у цій сфері стала технологія, пов'язана із використанням наночастинок на основі фосфатів, завдяки фізико-хімічним властивостям яких вдається персоналізувати систему вивільнення лікарських засобів і точно спрямувати їх при лікуванні РА [49]. Також перспективними в ході експерименту виявилися наночастинок на основі чорного фосфору (BP) [36]. Доведено, що поєднання таких наночастинок із гідрогелем хітозану, збагаченим тромбоцитами, покращує перебіг РА, генерує доставку активних форм кисню в уражені суглоби, блокує надмірну проліферацію синовіальної тканини, а також стимулює остеогенез [36]. Однак незважаючи на те, що функції та склад наноносіїв стають все більш різноманітними й ефективними, нанотехнологія поки що далека від клінічного застосування, і першочергова мета досліджень у цьому напрямку — вивести нанотехнології за рамки наукових досліджень у практику.

Використання канабісу (*Cannabis sativa*) для лікування різних захворювань, включно із депресією та артритом, розпочалося давно [50]. Останнім часом зацікавленість щодо використання канабісу в терапевтичних цілях зростає, і в багатьох регіонах світу він дозволений до медичного застосування. Із рослини *Cannabis sativa* виділено чимало фітоканабіноїдів, серед яких найкраще вивчені Δ^9 -тетрагідроканабінол (ТГК) і канабідіол (КБД). Насамперед аутоімунні захворювання, у тому числі й РА, є перспективною метою застосування фітоканабіноїдів у медицині [22]. Рецептори канабіноїдів 1-го і 2-го типу (CB1 та CB2) розміщені в головному та спинному мозку, печінці, щитоподібній залозі, у багатьох інших органах та тканинах [23]. Отримані дані [40], що рецептори CB1 і CB2 наявні в синовіальній тканині пацієнтів із РА. При пригніченні CB2 (через участь у сигнальних механізмах IL-1 β) знижується продукція ряду цитокінів / хемокінів, таких як IL-6, IL-8, пептиду — активатора епітеліальних нейтрофілів (ENA-78) та інших медіаторів запалення. В інших умовах при активації рецепторів CB2 має місце зворотний ефект. У підсумку ТГК і КБД пропонують розглядати в якості потенціальних засобів для лікування РА, особливо шляхом впливу на рецептори CB2 [30]. Той факт, що КБД чинить проти-

запальну дію при РА, обґрунтовує потребу в подальших дослідженнях [31]. Головними перешкодами у застосуванні лікарських засобів на основі канабісу є недостатня специфічність, їхня дія на різноманітні інші клітинні рецептори, окрім CB1 та CB2, що загрожує розвитком побічних ефектів.

Принципами сучасного лікування РА є рання діагностика, швидкий початок інтенсивної терапії та стратегія «від лікування до мети», у рамках якої ставиться за мету досягнення клінічної ремісії або низької активності захворювання (якщо ремісії досягти неможливо). Такі підходи покращують короткострокові та віддалені результати лікування. РА є гетерогенним захворюванням як на клінічному, так і на патофізіологічному рівні. Проте настани щодо лікування хворих рекомендують загальні підходи. Очевидно, що прогрес у терапії РА полягатиме у впровадженні диференційованого підходу до лікування окремих пацієнтів. Концепція персоналізованої медицини [19] дозволяє точно передбачити найефективніший, патогенетично обґрунтований, раціональний підхід до лікування кожного пацієнта з РА. Персоналізована медицина прогнозує ризик та вірогідний наслідок лікування для конкретного пацієнта із врахуванням його унікальних індивідуальних характеристик, базується на клінічних, генетичних, геномних даних. Терапевтичний ефект та прогноз лікування РА залежать від віку, статі, активності захворювання, функціональних можливостей, багатьох інших персональних та соціально-демографічних характеристик.

Персоналізована медицина використовує найновіші наукові технології для розуміння патологічних процесів на молекулярному рівні, а предиктори хвороби допомагають обирати оптимальні препарати і схеми лікування, спираючись на клінічний фенотип пацієнта, форму перебігу та прогноз захворювання. У теперішніх умовах варіабельність перебігу РА, дисоціація між клінічними симптомами і прогресуванням деструкції тканин ускладнюють пошук та ідентифікацію біомаркерів і предикторів хвороби. На думку багатьох науковців [27, 57], ідентифікація підтипів РА на основі синовіальної гістоморфології та молекулярного профілювання є найбільш перспективними напрямками пошуку предикторів, біомаркерів відповіді на лікування препаратами з різними механізмами дії. Вибору схеми лікування передуватимуть фармакогенетичне тестування, скринінг метаболітів і метаболічних шляхів. Персоналізована медицина забезпечить персональний підбір стратегії лікування (препарат, дози, тривалість) РА [38], дозволить уникати таких поширених у практиці помилок, як недостатнє або надмірне лікування [19].

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

Останнім часом у лікуванні РА відбувся перехід від уявлення про цю хворобу як фатальну причину інвалідності та критичного зниження якості життя до сприйняття як тривалого за перебігом патологічного стану, який можна контролювати [36, 49]. Прогрес у лікуванні РА вселяє оптимізм, але потре-

ба у подальших дослідженнях патогенезу РА та розробці нових стратегій лікування очевидна [3], і цю задачу найкраще реалізовувати шляхом поєднання поточних досліджень із аналізом минулих успіхів та невдач.

У міру розвитку і поглиблення знань про РА [13] винайдені нові біологічні агенти і небіологічні препарати, інші перспективні технології, які значно оптимізували процес лікування. Недостатня результативність сучасного лікування хворих на РА [8, 43] пов'язана із поліморфізмом і патогенетичною неоднорідністю хвороби, резистентністю до лікарських засобів та їх побічною дією або неправильною стратегією лікування.

Ключем до досягнення тривалої стабільної ремісії РА є раннє виявлення хвороби і раннє призначення персоналізованого лікування [19] із використанням комбінацій традиційних та біологічних методів лікування. Персоналізована медицина в перспективі стане мистецтвом лікування конкретного хворого на РА на основі урахування його унікальних характеристик та біомаркерів, фенотипу хвороби, генетичного профілю, дозволить обрати найбільш ефективний план лікування. Для цього необхідні пошук і дослідження нових індикаторів для скринінгу захворювання, прогнозування відповіді на різні варіанти терапії та визначення параметрів імунологічної ремісії. Вочевидь, багатоцільова терапія може забезпечити комплексний захист і покращити якість життя хворих. Висока вартість багатьох ліків для терапії РА може обмежити доступ частини пацієнтів до оптимального лікування, тому здешевлення таких препаратів забезпечить їх доступність для усіх пацієнтів. Застосування політерапії засобами, які впливають на декілька різних імунологічних шляхів одночасно або послідовно, створить комбінований синергічний ефект [36] і покращить ефект лікування. Секвенування окремих клітин та біоінформатика нададуть нові знання щодо імунних профілів та молекулярних сигнатур, пов'язаних із РА, і створять можливості пошуку інших стратегій лікування.

Цікавим напрямком досліджень може бути вивчення впливу РА та його лікування на мікробіоту кишечника пацієнтів, яка є одним із важливих факторів імунної запальної відповіді. Мікробіота кишечника відіграє вирішальну роль у порушенні функції імунної системи, а зміни у її складі та властивостях викликають прогресування хвороби [39, 59]. Звертають увагу на значення мікробіоти кишечника як діагностичної та терапевтичної мішені при РА, а дослідження [47] демонструють тісний зв'язок між мікробіотою та розвитком і прогресуванням хвороби. Доведено, що певні бактерії (зокрема *Prevotella*) домінують у кишечнику у пацієнтів із доклінічним РА [24], а в експерименті кишковий дисбактеріоз зумовлює розвиток артриту. Оскільки наше розуміння генетичної основи РА покращується на індивідуальному рівні, редагування геному стане реальністю [54]. Депресія та тривога асоціюються із незадовільними результатами лікування хворих на РА, що засвідчує необхідність контролювати психологічний стан пацієнтів, на яких суттєво впливає

це виснажливе захворювання [34, 55], і який погіршується при підвищенні активності РА. Концепція цілісного лікування симптомів, пов'язаних із РА (для психологічно-емоційного статусу хворих характерні тривожність, депресія, відчуття втоми), також стає актуальною. Це включає, зокрема, сеанси медитації, когнітивної поведінкової терапії та інші стратегії, які не спрямовані безпосередньо на патогенетичні механізми РА [51].

У процесі лікування більшість хворих отримують лише часткове покращення свого стану, а зазвичай після початкового позитивного ефекту він помітно послаблюється [43]. За оцінками Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) [48], 41–58% пацієнтів не досягають потрібного ефекту в результаті терапії. Резистентність до лікарських засобів (або її поступовий розвиток) — визнана проблема. Це спонукає до використання альтернативних варіантів терапії, комбінованого лікування або більш високих доз, що не у всіх випадках є раціональним та ефективним рішенням. У хворих на РА під час лікування [1] нерідко відмічають зниження відповіді на терапію, що, вірогідно, є відображенням прогресуючої дерегуляції цитокінів. Актуальним залишається питання попередження ускладнень, які можуть виникнути при лікуванні РА. Відомі побічні ефекти препаратів, які застосовуються для лікування пацієнтів з РА (НПЗП, ГКС, DMARTs і bDMARTs), часто обмежують тривале використання важливих компонентів терапії.

Застосування метотрексату стало важливим етапом у лікуванні РА. Він залишається препаратом першого ряду, однак з'явився клас точних біологічних препаратів, які також ефективно впливають на патогенетичні механізми хвороби. Схвалення FDA наступних поколінь: інгібітори янус-кінази (JAK) (упадацитиніб, барицитиніб, тофацитиніб), антагоністи рецепторів IL-6 (сарилумаб, тоцилізумаб), блокатори TNF- α (голіумаб, цертолізумаб пегол, адаліумаб, інфліксимаб, етанерцепт) — надає нові можливості для успішного лікування РА. Поглиблення знань про патогенез РА спонукає досліджувати нові молекулярні мішені. Близько 70 потенційних мішеней для дії препаратів [9, 21, 48] перебувають у стадії опрацювання і розробки (в основному для bDMARD та tsDMARD). Перспективними мішенями для майбутніх bDMARD, очевидно, стануть IL, гранулоцитарно-моноцитарний колоніестимулюючий фактор, трансмембранний активатор і модулятор кальцію та циклофіліновий ліганд-інтерактор (TACI), що бере участь у диференціації та проліферації В-клітин, а також засоби, спрямовані на активацію Т-клітин або ко-стимуляцію В- і Т-клітин [9, 21]. Але вже отримані науковцями результати [48] дозволяють вважати, що подальша розробка перспективних інноваційних технологій (клітинна терапія, МСК, маломолекулярні інгібітори, РНК-терапія, наномедицина, цільові біологічні препарати та ін.) і впровадження їх в клінічну практику забезпечать реальний прогрес у лікуванні хворих на РА. Однак слід погоди-

тися, що головною метою в аспекті РА є стратегія в напрямку відновлення у хворих імунної толерантності, яке усуне потребу у контролі хронічного аутоімунного процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Aggarwal D., Abraham S.** (2016) Rheumatoid Arthritis Treatments: A Historical Perspective. *JSM Arthritis.*, 1(2): 1011. doi.org/10.47739/2475-9155/1011.
2. **Aletaha D., Ramiro S.** (2018) Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA*, 320: 1360–1372. doi.org/10.1001/jama.2018.13103.
3. **Aletaha D., Smolen J.S.** (2018) Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, Oct 2; 320(13): 1360–1372. doi.org/10.1001/jama.2018.13103.
4. **Bačenková D., Trebuňová M., Morochovič R. et al.** (2022) Interaction between Mesenchymal Stem Cells and the Immune System in Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceuticals (Basel)*. Jul 28; 15(8): 941. doi.org/10.3390/ph15080941.
5. **Bell G.M., Anderson A.E., Diboll J. et al.** (2017) Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 76: 227–234. doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208456.
6. **Bonek K., Roszkowski L., Massalska M. et al.** (2021) — Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the context of biosimilars, genetics, epigenetics and COVID-19 treatment. *Cells*, 1: 1–26. doi.org/10.3390/cells10020323.
7. **Carvajal Alegria G., Cornec D., Saraux A. et al.** (2021) Abatacept promotes regulatory B cell functions, enhancing their ability to reduce the Th1 response in rheumatoid arthritis patients through the production of IL-10 and TGF- β . *J. Immunol.*, 207: 470–482. doi.org/10.4049/jimmunol.2000455.
8. **Chang C.** (2014) Unmet needs in the treatment of autoimmunity: from aspirin to stem cells. *Autoimmun. Rev.*, 13: 331–346. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.052.
9. **Cheung T.T., McInnes I.B.** (2017) Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? In *Seminars in Immunopathology*; Springer: Berlin/Heidelberg. Germany.
10. **Deng C., Zhang Q., He P. et al.** (2021) Targeted apoptosis of macrophages and osteoclasts in arthritic joints is effective against advanced inflammatory arthritis. *Nat. Commun.*, 12: 1–15. doi.org/10.1038/s41467-021-22454-z.
11. **Ding Q., Hu W., Wang R. et al.** (2023) Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal. Transduct. Target Ther.*, Feb 17; 8(1): 68. doi.org/10.1038/s41392-023-01331-9.
12. **Emery P.** (2006) Treatment of rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 332: 152–155. doi.org/10.1136/bmj.332.7534.152
13. **Firestein G.S., McInnes I.B.** (2017) Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*, 46: 183–196. doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006.
14. **Fujii Y., Arai Y., Nakagawa S. et al.** (2022) CD81 inhibition with the cytoplasmic RNA vector producing anti-CD81 antibodies suppresses arthritis in a rat CIA model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, May 14; 604: 22–29. doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.02.081.
15. **Ghoryani M., Shariati-Sarabi Z., Tavakkol-Afshari J. et al.** (2020) The sufficient immunoregulatory effect of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on regulatory T cells in patients with refractory rheumatoid arthritis. *J. Immunol. Res.*, vol.20: 1–8. doi.org/10.1155/2020/3562753.
16. **Gupta A., Andresen J.L., Manan R.S. et al.** (2021) Nucleic acid delivery for therapeutic applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Nov; 178: 113834. doi.org/10.1016/j.addr.2021.113834.
17. **Hart F.D.** (1976) History of the treatment of rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 1: 763–765. doi.org/10.47739/2475-9155/1011.
18. **Heinicke F., Zhong X., Flám S.T. et al.** (2021) MicroRNA expression differences in blood-derived CD19+ B cells of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Front. Immunol.*, 12: 663–736. doi.org/10.3389.

19. Heutz J., de Jong P.H.P. (2021) Possibilities for personalised medicine in rheumatoid arthritis: hype or hope. *RMD Open*, 7: e001653. doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001653.
20. Hofmann K., Clauder A.-K., Manz R.A. (2018) Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 9: 835. doi.org/10.3389/fimmu.2018.00835.
21. Huang J., Fu X., Chen X. et al. (2021) Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.*, 12: 686155. doi.org/10.3389/fimmu.2021.686155.
22. Katchan V., David P., Shoenfeld Y. (2016) Cannabinoids and autoimmune diseases: a systematic review. *Autoimmun. Rev.*, 15: 513–528. doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.008.
23. Katz-Talmor D., Katz I., Porat-Katz B.S. et al. (2018) Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases – where do we stand? *Nat. Rev. Rheumatol.*, 14: 488–498. doi.org/10.1038/s41584-018-0025-5.
24. Khokhar M., Dey S., Tomo S. et al. (2024) Unveiling Novel Drug Targets and Emerging Therapies for Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Review. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.*, 7, 6: 1664–1693. doi.com/10.1021/acspstsci.4c.00067.
25. Lee M.H., Shin J.I., Yang J.W. et al. (2022) Genome editing using CRISPR-Cas9 and autoimmune diseases: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.*, 23: 1337. doi.org/10.3390/ijms23031337.
26. Lewis M.J., Barnes M.R., Blighe K. et al. (2019) Molecular Portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep.*, 28: 2455–70.e5. doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.091.
27. Lewis M.J., Barnes M.R., Blighe K. et al. (2019). Molecular Portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep.*, 28: 2455–70.e5. doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.091.
28. Li C., Sun Y., Xu W. et al. (2024) Stem Cells-Involved Strategies for Rheumatoid Arthritis Therapy. *Advanced Science: Volume 11, Issue 24, June 26*. doi.org/10.1002/advs.202305116.
29. Lin Y.-J., Anzaghe M., Schülke S. (2020) Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*, 9: 880. doi.org/10.3390/cells9040880.
30. Lowin T., Schneider M., Pongratz G. (2019) Joints for joints: cannabinoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 31: 271–278. doi.org/10.1097/BOR.0000000000000590.
31. Lowin T., Tingting R., Zurmahr J. et al. (2020) Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death Dis.*, 11: 714. doi.org/10.1038/s41419-020-02892-1.
32. Ma G., Tan Y., Tian Y. et al. (2021) Tolerogenic dendritic cells alleviate joint inflammation and arthropathy via reducing Th1 and Th17 cell proportion in CIA rats. *Xi Bao Yu Fen. Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 37: 193–198. Chinese. PMID: 33766225.
33. Mankia K., Emery P. (2016) A new window of opportunity in rheumatoid arthritis: targeting at-risk individuals. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 28: 260–266. doi.org/10.1097/BOR.0000000000000268.
34. Matcham F., Galloway J., Hotopf M. et al. (2018) The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacologic treatment on mental health: a systematic review and network meta-analysis. *Arthritis & Rheumatology*, 70, № 9: 1377–1391. doi.org/10.1002/art.40565, 2-s2.0-85052536070.
35. Morante-Palacios O., Fondelli F., Ballestar E. et al. (2021) Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases. *Trends Immunol.*, 42: 59–75. doi.org/10.1016/j.it.2020.11.001.
36. Pan W., Dai C., Li Y. et al. (2020) PRP-chitosan thermoresponsive hydrogel combined with black phosphorus nanosheets as injectable biomaterial for biotherapy and phototherapy treatment of rheumatoid arthritis. *Biomaterials*, 239: 119851. doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119851.
37. Paoletti A., Rohmer J., Ly B. et al. (2019) Monocyte/Macrophage abnormalities specific to rheumatoid arthritis are linked to miR-155 and are differentially modulated by different TNF inhibitors. *J. Immunol.*, 203: 1766–1775. doi.org/10.4049/jimmunol.1900386.
38. Rai V., Patel N., Mammen S.R. et al. (2023) Futuristic Novel Therapeutic Approaches in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cureus*, 15(11): e49738. doi.org/10.7759/cureus.49738.
39. Reyes-Castillo Z., Valdes-Miramontes E., Llamas-Covarrubias M. et al. (2021). Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance. *Clin. Exp. Med.*, 21 (1): 1–13. doi.org/10.1007/s10238-020-00647-y.
40. Richardson D., Pearson R.G., Kurian N. et al. (2008) Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 10: R43. doi.org/10.1186/ar2401.
41. Sajid M.I., Moazzam M., Kato S. et al. (2020) Overcoming Barriers for siRNA therapeutics: from bench to bedside. *Pharmaceuticals*, 13: 294. doi.org/10.3390/ph13100294.
42. Sarsenova M., Issabekova A., Abisheva S. et al. (2021) Mesenchymal Stem CellBased Therapy for Rheumatoid Arthritis. *International journal of molecular sciences.*, vol. 22, 21: 11592. doi.org/10.3390/ijms222111592.
43. Shams S., Martinez J.M., Dawson J.R. et al. (2021) The therapeutic Landscape of rheumatoid arthritis: current state and future. *Directions Front Pharmacol.*: 12. doi.org/10.3389/fphar.2021.680043.
44. Swaminathan G., Shigna A., Kumar A. et al. (2021) – RNA interference and nanotechnology: a promising alliance for next generation cancer therapeutics. *Front. Nanotechnol.*, 3: 694838. doi.org/10.3389/fnano.2021.694838.
45. Taylor P.C. (2023) Pain in the joints and beyond; the challenge of rheumatoid arthritis *The Lancet Rheumatology*, Volume 5, Issue 6: e351–e360, doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00094-2.
46. Teng Y.K.O., Bruce I.N., Diamond B. et al. (2019) Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open*, 9: e025687. doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025687.
47. Tsetseri M.N., Silman A.J., Keene D.J. et al. (2023). The role of the microbiome in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatol. dv. Pract.*, 7(2): rkad034. doi.org/10.1093/rap/rkad034.
48. Van der Heijden J.W., Dijkmans B.A., Scheper R.J. et al. (2007) Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs--from bench to bedside. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 3: 2634. doi.org/10.1038/ncprheum0380.
49. Wang Q., Qin X., Fang J. et al. (2021) Nanomedicines for the treatment of rheumatoid arthritis: State of art and potential therapeutic strategies. *Acta Pharm. Sin.*, B1: 1158–1174. doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.013.
50. Warf B. (2014) High points: an historical geography of cannabis. *Geogr. Rev.*, 104: 414–438. doi.org/10.1111/j.1931-0846.2014.12038.x.
51. Wróbel A., Barańska I., Szklarczyk J. et al. (2023) Relationship between perceived stress, stress coping strategies, and clinical status in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, Sep; 43(9): 1665–1674. doi.com/10.1007/s00296-023-05367-6.
52. Wu H., Su S., Wu Yet al. (2020) Nanoparticle-facilitated delivery of BAFF-R siRNA for B cell intervention and rheumatoid arthritis therapy. *Int. Immunopharmacol.*, Nov; 88: 106933. doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106933.
53. Yang Y., Guo L., Wang Z. et al. (2021) Targeted silver nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage apoptosis and Re- polarization, *Biomaterials*, 264: 120390. doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120390.
54. Yarwood A., Eyre S., Worthington J. (2016) Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis and its implications for novel drug discovery. *Expert Opin. JSM Arthritis*, 1(2): 1011. 8/9 Drug Discov., 11: 805–813. doi.org/10.1080/17460441.2016.1195366.
55. Yılmaz V., Umay E., Gündoğdu I. et al. (2017) Rheumatoid Arthritis: Are psychological factors effective in disease

flare? Eur. J. Rheumatol., Jun 1; 4(2): 127–132. doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.16100.

56. **Yin N., Tan X., Liu H. et al.** (2020) A novel indomethacin/methotrexate/MMP-9 siRNA in situ hydrogel with dual effects of anti-inflammatory activity and reversal of cartilage disruption for the synergistic treatment of rheumatoid arthritis, *Nanoscale*, 12: 8546–8562. doi.org/10.1039/D0NR00454E.

57. **Zhang F., Jonsson A.H., Nathan A. et al.** (2023) Accelerating Medicines Partnership: RA/SLE Network. Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory subtypes. *Nature*, 623: 616–24. doi.org/10.1038/s41586-023-06708-y.

58. **Zhang Y., Liu L., Wang X. et al.** (2024) Bone marrow mesenchymal stem cells suppress activated CD4+ T cells proliferation through TGF-beta and IL10 dependent of autophagy in pathological hypoxic microenvironment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Apr 2; 702: 149591. doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149591.

59. **Zhao T., Wei Y., Zhu Y. et al.** (2022) Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol.*, 13: 007165. doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007165.

60. **Zhu M., Cao L., Melino S. et al.** (2023) Orchestration of Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Inflammation During Wound Healing. *Stem. Cells Transl. Med.*, Sep 15; 12(9): 576–587. doi.org/10.1093/stcltm/szad043.

RHEUMATOID ARTHRITIS: THE SEARCH FOR NEW TREATMENT STRATEGIES

**Yu.V. Delva, R.I. Yatsyshyn,
O.I. Drogoмерetska, O.I. Babenko**

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. *The future of innovative therapeutic methods for the treatment of RA opens up great potential for patients who do not respond sufficiently to modern treatment methods. Cell therapy technologies, RNA therapy, nanotechnology, gene editing technology, and others open up tempting prospects for improving the results of treatment of the disease. Deepening knowledge about the pathogenesis and nature of RA, progress in medical research opens up opportu-*

ities for the identification of biomarkers, prognostic indicators regarding the course of the disease and the implementation of personalized medicine in the treatment of RA, taking into account the RA phenotype to prescribe a rational individual treatment strategy to specific patients. It is necessary to continue the work of scientists and clinicians to find new solutions. The review highlights the latest work of scientists on the development of new promising technologies and strategies for the treatment of RA, which will ultimately help to achieve effective control over the disease.

The purpose of the study: *to highlight the main directions of searching for promising technologies and approaches in the treatment of RA in the light of new data obtained by scientists recently.* **Materials and methods.** *The scientific and methodological literature in the PubMed, ELSEVIER, Google Scholar databases for 2014–2024 was analyzed with the selection of the most relevant information. The search was conducted using the relevant keywords: rheumatoid arthritis; innovative technologies; personalized medicine; treatment strategy.* **The results.** *This review presents current data on cell therapy technologies, RNA therapy, nanotechnology, gene editing technology and others, which open up promising prospects for improving the results of RA treatment.* **Conclusions.** *It is necessary to continue the work of scientists and clinicians to search, develop and implement new approaches and strategies in the treatment of RA. The most attractive prospect in the treatment of RA would be the restoration of immune tolerance in patients.*

Key words: rheumatoid arthritis; innovative technologies; personalized medicine; treatment strategy.

Відомості про авторів

Дельва Юрій Вікторович — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна. E-mail: delwayuriy52@gmail.com.

ORCID ID: 0000-0003-1668-2870

Яцишин Роман Іванович — доктор медичних наук, професор, ректор Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. E-mail: yatshyyn25@gmail.com.

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609

Дрогомерецька Оксана Ігорівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна. E-mail: drogomoksana@gmail.com.

ORCID ID: 0000-0001-9393-1434

Бабенко Олександр Ігорович — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна. E-mail: alex30a13@gmail.com.

ORCID ID: 0000-0002-9924-5870

Надійшла до редакції/Received: 18.05.2025

Прийнято до друку/Accepted: 27.05.2025