

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ Т. 76, № 3**  
**FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL**

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ТРАВЕНЬ–ЧЕРВЕНЬ  
2021 • Київ

ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

**З М І С Т**

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ  
ФАРМАЦІЄЮ**

*Яковлева Л. В., Баглай Т. О.,  
Ткачова О. В., Павленко О. В.* Огляд  
антидепресантів на фармацевтичному  
ринку України та динаміки їх  
споживання протягом 2015–  
2019 років..... 3

*Симоненко Н. А., Подгайна М. В.,  
Немченко А. С., Шпичак О. С.*  
Ретроспективний аналіз фармацевтич-  
ного ринку кардіологічних препаратів  
в Україні за 2016–2020 роки..... 14

*Кривов'яз О. В., Щерба І. К.,  
Войтенко Т. І., Кременська Л. В.*  
Біосоціальний портрет пацієнта з  
COVID-19..... 25

**ФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Мельник Г. М., Ярних Т. Г.,  
Герасимова І. В., Рухмакова О. А.*  
Вивчення стабільності пессаріїв,  
призначених для підготовки родових  
шляхів перед пологами..... 33

**ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ  
ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ  
ЛІКІВ**

*Філіпська А. М., Власенко І. О.,  
Гудзь Н. І.* Аспекти промислового  
виробництва концентратів для  
гемодіалізу..... 41

**CONTENT**

**ORGANIZATION AND  
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Iakovlieva L. V., Bahlai T. O.,  
Tkachova O. V., Pavlenko O. V.*  
Overview of the pharmaceutical  
market of Ukraine anti-depressants  
and the dynamics of their consumption  
during 2015–2019..... 3

*Symonenko N. A., Podgayna M. V.,  
Nemchenko A. S., Sychak O. S.*  
Retrospective analysis of the  
pharmaceutical market of cardiological  
drugs in Ukraine for 2016–2020..... 14

*Kryvoviaz O. V., Shcherba I. K.,  
Voitenko T. I., Kremenska L. V.*  
Biosocial portrait of a patient with  
COVID-19..... 25

**PHARMACEUTICAL  
TECHNOLOGY**

*Melnik G. M., Yarnykh T. G.,  
Herasymova I. V., Rukhmakova O. A.*  
A study of the stability of pessaries,  
designed to prepare the birth canal  
before childbirth..... 33

**PRODUCTION, QUALITY  
CONTROL, STANDARDIZATION  
OF MEDICINES**

*Filipska A. M., Vlasenko I. O.,  
Hudz N. I.* Aspects of the industrial  
manufacture of concentrates for hae  
modialysis..... 41

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,  
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Рудник А. М.* Дослідження сполук, що переганяються з водяною парою, листя *Populus laurifolia* Ledeb. .... 56

*Гонтова Т. М., Гапоненко В. П., Машталер В. В., Мала О. С., Кулагіна М. А.* Дослідження жирних та органічних кислот у листі рододендрону жовтого (*Rhododendron luteum* Sweet)..... 63

**ФАРМАКОЛОГІЯ**

*Мончак І. Л., Конвалюк І. І., Баланда А. О., Лукашов С. С., Матюшок В. І., Кунах В. А., Ярмолюк С. М., Соловійов А. І.* Дослідження вазодилаторної дії екстракту біомаси культури тканин раувольфії зміїної (*Rauwolfia serpentina* Benth.)..... 71

*Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І.* Активність процесів вільнорадикального окиснення у щурів із парацетамоловим гепатитом та корекцією густим екстрактом із грибів шиїтаке..... 81

**ПОДІЇ, ФАКТИ**

До 90-річчя від дня народження Любові Олександрівни Семикіної – багаторічного керівника аптечної служби Дніпропетровської області..... 91

**PHYTOCHEMICAL  
RESEARCH**

*Rudnyk A. M.* The study of compounds distilled with water vapor of *Populus laurifolia* Ledeb. leaves.....

*Gontova T. M., Gaponenko V. P., Mashtaler V. V., Mala O. S., Kulagina M. A.* Research of fatty and organic acids in *Rhododendron luteum* Sweet leaves.....

**PHARMACOLOGY**

*Monchak I. L., Konvalyuk I. I., Balanda A. O., Lukashov S. S., Matiushok V. I., Kunakh V. A., Yarmoluk S. M., Soloviev A. I.* Study of the vasodilatory effect of extract from tissue culture biomass of *Rauwolfia serpentina* Benth.....

*Herasymets I. I., Fira L. S., Medvid I. I.* Activity of free radical oxidation processes in rats with paracetamol hepatitis and correction with shiitake mushrooms thick extract.....

**EVENTS, FACTS**

90th Anniversary of the birth of the long-term head of the Pharmacy Service of the Dnipropetrovsk region L. O. Semykina.....

Л. В. ЯКОВЛЄВА (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>), д-р фарм. наук, проф.,

Т. О. БАГЛАЙ (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),

О. В. ТКАЧОВА (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>), д-р фарм. наук, проф.,

О. В. ПАВЛЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-7349-4951>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**ОГЛЯД АНТИДЕПРЕСАНТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ТА ДИНАМІКИ ЇХ СПОЖИВАННЯ ПРОТЯГОМ 2015–2019 РОКІВ**

**Ключові слова:** антидепресанти, АТС/DDD-методологія, амбулаторне споживання, госпітальне споживання

L. V. IAKOVLIEVA (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

T. O. BANLAI (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),

O. V. TKACHOVA (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),

O. V. PAVLENKO (<https://orcid.org/0000-0001-7349-4951>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**OVERVIEW OF ANTIDEPRESSANTS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE AND DYNAMICS OF THEIR CONSUMPTION DURING 2015–2019**

**Key words:** antidepressants, ATC/DDD methodology, outpatient consumption, hospital consumption

Психічне здоров'я людини лишається викликом для системи охорони здоров'я в цілому як на світовому, так і на вітчизняному рівнях. За оцінками ВООЗ, 20% населення мало принаймні один ментальний розлад протягом життя [1]. Світовий банк зазначає про значне (50%) зростання хвороб психічного здоров'я за два десятиліття, починаючи з кінця 90-х рр. ХХ ст. [2]. Серед стійких порушень здоров'я й інвалідності в Україні нервово-психічні розлади займають третє місце серед чоловіків (11,3%) і друге серед жінок (16,5%) [3]. Більше 2% населення України (1,7 млн. осіб в об'рахунок 2015 р.) мали розлади психіки та поведінки [4]. Разом із тим, вітчизняній науці бракує як даних статистики, так і досліджень поширеності таких хвороб і станів [5], даних моніторингу у сфері охорони психічного здоров'я [6].

Серед засобів лікування депресії фармакотерапія антидепресантами (АД) показана вітчизняними та провідними іноземними клінічними протоколами, настановами [7–9].

Протягом останніх років асортимент АД на вітчизняному та світовому ринках, дослідження об'ємів їх споживання відображено у роботах різних авторів, зокрема у роботах Fridman G. et al. [10], Masiero G. [11], Шаповалової В. В. та співавт. [12], Сухового Г. П. та співавт. [13]. Зокрема, ~10% мешканців США віком від 12 років приймають АД, рівень споживання таких ЛЗ зріс серед американців усіх вікових груп у період 1994–2008 рр. у 4 рази [11]. У 29 із 35 країн Організації економічного співробітництва та розвитку споживання АД в середньому протягом 2000–2007 рр. зросло у 2,05 рази, хоча в Португалії збільшення становило 320,37%, а Чехії – 617,53% [14]. Об'єктивні відомості про об'єми споживання АД в Україні можуть бути використані для оцінки якості фармакотерапії хворих цієї категорії.

**Метою** роботи стало дослідження асортименту та амбулаторного і госпітального об'ємів споживання АД в Україні протягом п'ятиріччя 2015–2019 рр. у DDDs/1 000 жителів/день.

## Матеріали та методи дослідження

Для дослідження споживання АД було використано АТС/DDD-методологію, що рекомендована ВООЗ [15], а також дані про наявне населення України за досліджуваний період. Кількість визначених добових доз (DDD – Defined Daily Dose) про споживання АД були отримані з системи аналітичної компанії «Proxima Research»/«Моріон» (госпітальне споживання ЛЗ у системі доступно для аналізу ринку було з 2016 р.), яка показує реальні (за кількістю упаковок) продажі ЛЗ в Україні за певний період часу [16].

Визначена (DDD) та призначувана (PDD) добові дози ЛЗ за АТС/DDD-методологією використовують для розрахунку фармакотерапевтичного «навантаження» на тисячу жителів по кожній групі міжнародних непатентованих назв (МНН) ЛЗ за їх АТС-класифікацією DDDs/1 000 жителів/день (DID – DDDs per 1 000 inhabitants per day). Для розрахунку споживання АД використовували формулу:

$$\text{DDDс/1000жителів/день} = \frac{\text{DDDс}}{\text{населення} \cdot 365},$$

що показує кількість DDD, які припадають на 1 000 осіб (визначена група) в країні і були спожиті певною частиною визначеної групи кожного дня протягом досліджуваних років [17].

Ця методологія дає змогу порівнювати споживання різних МНН по різних країнах та сферах застосування, бо для розрахунків використовують не курсові дози, а визначені ВООЗ добові дози. DDD є одиницею вимірювання і не обов'язково чітко дорівнює терапевтичній або прописаній дозі. Терапевтичні дози для окремих пацієнтів та груп пацієнтів часто відрізняються від DDD, оскільки вони ґрунтуються на індивідуальних характеристиках (таких як вік, маса тіла, етнічні відмінності, тип та ступінь тяжкості захворювання) та фармакокінетичних міркуваннях.

## Результати дослідження та обговорення

Абсолютна більшість АД є рецептурними, тільки препарати на основі *Hypericum perforatum* L. можуть застосовуватися без рецепта. В Україні за досліджуваний період ці препарати споживались як амбулаторно на основі 22 МНН (табл. 1), так і госпітально (табл. 2) на основі 21 МНН.

Таблиця 1

### Амбулаторне споживання антидепресантів в Україні за 2015–2019 рр., DID

| № з/п   | МНН                    | Споживання по рокам, DID |          |          |          |          |
|---|------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|
|   |                        | 2015                     | 2016     | 2017     | 2018     | 2019     |
| <i>N06AA Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів</i> |                        |                          |          |          |          |          |
| 1   | N06AA02 Іміпрамін      | 0,008746                 | 0,009968 | 0,011561 | 0,012527 | 0,013627 |
| 2   | N06AA04 Кломіпрамін    | 0,015760                 | 0,016575 | 0,019836 | 0,022134 | 0,025123 |
| 3   | N06AA09 Амітриптилін   | 0,293920                 | 0,338190 | 0,368432 | 0,421434 | 0,402633 |
| 4   | N06AA12 Доксетін       | 0,007354                 | 0,007807 | 0,009403 | 0,010590 | 0,012824 |
|   | <i>Всього по групі</i> | 0,32578                  | 0,37254  | 0,409232 | 0,466685 | 0,454207 |
| <i>N06AB Селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну</i>   |                        |                          |          |          |          |          |
| 5   | N06AB03 Флуоксетин     | 0,180461                 | 0,202149 | 0,240772 | 0,267184 | 0,245879 |
| 6   | N06AB04 Циталопрам     | 0,008810                 | 0,008130 | 0,005865 | 0,006054 | 0,007037 |
| 7   | N06AB05 Пароксетин     | 0,157903                 | 0,194953 | 0,250977 | 0,300199 | 0,363767 |
| 8   | N06AB06 Сертралін      | 0,065285                 | 0,081526 | 0,111242 | 0,148569 | 0,217192 |
| 9   | N06AB08 Флувоксамін    | 0,003535                 | 0,003241 | 0,003744 | 0,004172 | 0,005119 |
| 10  | N06AB10 Есциталопрам   | 0,174385                 | 0,264274 | 0,391754 | 0,529485 | 0,734139 |
|   | <i>Всього по групі</i> | 0,590379                 | 0,754273 | 1,004354 | 1,255663 | 1,573133 |

| № з/п                            | МНН                      | Споживання по рокам, DID |          |          |          |          |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                  |                          | 2015                     | 2016     | 2017     | 2018     | 2019     |
| <i>N06AX Інші антидепресанти</i> |                          |                          |          |          |          |          |
| 11                               | N06AX03 Міансерин        | 0,042543                 | 0,030577 | 0,054162 | 0,061899 | 0,019935 |
| 12                               | N06AX05 Тразодон         | 0,019253                 | 0,023516 | 0,029190 | 0,035381 | 0,050997 |
| 13                               | N06AX11 Міртазапін       | 0,018055                 | 0,026945 | 0,029435 | 0,026152 | 0,030118 |
| 14                               | N06AX12 Бупропіон        | 0,000045                 | н/с      | н/с      | н/с      | н/с      |
| 15                               | N06AX14 Тіанептин        | 0,000009                 | 0,000008 | н/с      | н/с      | н/с      |
| 16                               | N06AX16 Венлафаксин      | 0,014354                 | 0,024462 | 0,035476 | 0,044505 | 0,063135 |
| 17                               | N06AX20 Різні препарати  | 0,000647                 | н/с      | 0,000101 | н/с      | н/с      |
| 18                               | N06AX21 Дулоксетин       | н/с                      | н/с      | 0,008010 | 0,025221 | 0,058292 |
| 19                               | N06AX22 Агомелатин       | 0,063700                 | 0,068707 | 0,068937 | 0,065217 | 0,071863 |
| 20                               | N06AX23 Десвенлафаксин   | н/с                      | 0,000340 | 0,004707 | 0,009703 | 0,010193 |
| 21                               | N06AX25 Трава звіробою   | 0,002750                 | 0,004734 | 0,005515 | 0,005810 | 0,016092 |
| 22                               | N06AX26 Вортіоксетин     | 0,003328                 | 0,009060 | 0,018654 | 0,031568 | 0,050283 |
|                                  | <i>Всього по групі</i>   | 0,164684                 | 0,188349 | 0,254187 | 0,305456 | 0,370908 |
|                                  | <b>Всього спожито АД</b> | 1,080852                 | 1,315170 | 1,667783 | 2,027811 | 2,398256 |

Примітка: н/с – препарати не споживали.

Найбільш високі показники споживання за амбулаторного лікування мають препарати Есциталопраму (максимально 0,734139 DID у 2019 р.), Амітриптиліну (0,421434 DID у 2018 р.), Пароксетину (0,363767 DID у 2019 р.) і Флуоксетину (0,267184 DID у 2018 р.), госпітально – Амітриптиліну (0,085273 DID у 2019 р.), Есциталопраму (0,073887 DID у 2017 р.), Флуоксетину (0,041680 DID у 2018 р.) і Пароксетину (0,036361 DID у 2017 р.).

Зростання споживання в амбулаторному сегменті відбувалося у групах N06AB Селективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення серотоніну та N06AX Інших антидепресантів. У групі N06AA Неселективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення моноамінів зростання амбулаторного споживання відбувалося протягом 2015–2018 рр., а у 2019 р. знизилось на 2,67% відносно 2018 р.

Таблиця 2

## Госпітальне споживання антидепресантів в Україні за 2015–2019 рр., DID

| № з/п   | МНН                    | Споживання по рокам, DID |          |          |          |
|---|------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|
|   |                        | 2016                     | 2017     | 2018     | 2019     |
| <i>N06AA Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів</i> |                        |                          |          |          |          |
| 1   | N06AA02 Іміпрамін      | 0,001564                 | 0,001064 | 0,000690 | 0,001104 |
| 2   | N06AA04 Кломіпрамін    | 0,002302                 | 0,000788 | 0,005308 | 0,003689 |
| 3   | N06AA09 Амітриптилін   | 0,044871                 | 0,067039 | 0,062124 | 0,085273 |
| 4   | N06AA12 Доксепін       | 0,002494                 | 0,000330 | 0,000021 | 0,000088 |
|   | <i>Всього по групі</i> | 0,051231                 | 0,069221 | 0,068143 | 0,090154 |
| <i>N06AB Селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну</i>   |                        |                          |          |          |          |
| 5   | N06AB03 Флуоксетин     | 0,011706                 | 0,009193 | 0,041680 | 0,021761 |
| 6   | N06AB04 Циталопрам     | 0,000760                 | 0,000643 | 0,000576 | 0,000242 |
| 7   | N06AB05 Пароксетин     | 0,030953                 | 0,036361 | 0,019211 | 0,009949 |
| 8   | N06AB06 Сертралін      | 0,023411                 | 0,027469 | 0,010047 | 0,012484 |
| 9   | N06AB08 Флувоксамін    | 0,000009                 | н/с      | н/с      | н/с      |
| 10  | N06AB10 Есциталопрам   | 0,045758                 | 0,073887 | 0,033348 | 0,027700 |
|   | <i>Всього по групі</i> | 0,112597                 | 0,147553 | 0,104862 | 0,072136 |
| <i>N06AX Інші антидепресанти</i>  |                        |                          |          |          |          |
| 11  | N06AX02 Триптофан      | н/с                      | н/с      | 0,000002 | 0,000002 |
| 12  | N06AX03 Міансерин      | 0,003270                 | 0,004701 | 0,003445 | 0,003103 |
| 13  | N06AX05 Тразодон       | 0,000492                 | 0,000453 | 0,000414 | 0,002222 |

| № з/п | МНН                      | Споживання по рокам, DID |          |          |          |
|-------|--------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|
|       |                          | 2016                     | 2017     | 2018     | 2019     |
| 14    | N06AX11 Міргазапін       | 0,002871                 | 0,002120 | 0,000457 | 0,000808 |
| 15    | N06AX16 Венлафаксин      | 0,018706                 | 0,011345 | 0,013771 | 0,010904 |
| 16    | N06AX20 Різні препарати  | 0,000104                 | 0,000003 | н/с      | н/с      |
| 17    | N06AX21 Дулоксетин       | н/с                      | н/с      | 0,005174 | 0,003840 |
| 18    | N06AX22 Агомелатин       | 0,004999                 | 0,002626 | 0,000852 | 0,000007 |
| 19    | N06AX23 Десвенлафаксин   | н/с                      | 0,000292 | 0,000133 | 0,000689 |
| 20    | N06AX25 Трава звіробою   | н/с                      | н/с      | н/с      | 0,000217 |
| 21    | N06AX26 Воргіоксетин     | 0,001056                 | 0,000930 | 0,002864 | 0,004941 |
|       | <i>Всього по групі</i>   | 0,031498                 | 0,02247  | 0,027112 | 0,026733 |
|       | <b>Всього спожито АД</b> | 0,195340                 | 0,239253 | 0,200126 | 0,189033 |

Примітка: н/с – препарати не споживали.

Згідно з отриманими результатами, споживання АД у госпітальному сегменті, тенденція до зростання споживання протягом досліджуваного періоду спостерігалася тільки у групі N06AA Неселективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення моноамінів. Споживання АД групи N06AB Селективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення серотоніну у госпітальному сегменті зросло у 2017 р. на 31% відносно 2016 р., а у 2018 р. впало нижче показника 2016 р. і продовжило падати у 2019 р. Госпітальне споживання препаратів групи N06AX Інших антидепресантів було хвилеподібним із тенденцією до зниження.

Порівняння одержаних результатів споживання АД показало, що за 5 років дослідження амбулаторного (2015–2019 рр.) та за 4 роки госпітального (2016–2019 рр.) споживання найбільше використовували препарати групи N06AB Селективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення серотоніну (табл. 1, табл. 2). Препарати цієї групи входять до четвірки найспоживаніших МНН як амбулаторно, так і госпітально. Також до найспоживаніших входить і МНН групи N06AA Неселективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення моноамінів – N06A A09 Амітриптилін.

У цілому об'єми амбулаторного споживання АД із 2015 р. по 2019 р. збільшилися у 2,22 раза (із 1,080852 DID до 2,398256 DID). Госпітальні обсяги споживання протягом досліджуваного періоду були значно меншими за амбулаторні і дуже мало змінювались рік від року. В цілому госпітальне споживання протягом чотирьох років скоротилося на 3% із 0,195340 DID у 2016 р. до 0,189033 DID у 2019 р.

Амбулаторне споживання було значно вищим за госпітальне протягом усього досліджуваного періоду: у 2016 р. – у 6,70 раза, у 2017 р. – у 6,97 раза, у 2018 р. – у 10,10 раза та у 2019 р. – у 12,70 раза.

Також можемо прослідкувати відмінності у споживанні між амбулаторним і госпітальним сегментами у розрізі певних МНН:

- N06AB08 Флувоксамін у 2016 р. споживався як амбулаторно, так і в госпіталі, а з 2017 р. споживається тільки амбулаторно.
- N06AX02 Триптофан споживався тільки у госпітальному сегменті у 2018 та 2019 рр.
- N06AX14 Тіанептин дуже незначно споживався амбулаторно протягом 2015–2016 рр., а госпітально не споживався зовсім.
- N06AX20 Різні препарати – це ЛЗ на основі *Hypericum perforatum* L., які не споживалися зовсім із 2018 р., але в амбулаторному сегменті споживалися у 2015 і 2017 рр. (у 2016 р. не споживалися зовсім). Об'єми їх амбулаторного споживання у 2015 р. були набагато вищими за об'єми споживання у 2017 р. Госпітально препарати цієї МНН споживалися як і у 2016, так і у 2017 рр.



- N06AX21 Дулоксетин амбулаторно активно споживається з 2017 р., а госпітально – тільки з 2018 р.
- N06AX23 Десвенлафаксин амбулаторно споживається з 2016 р., а госпітально – тільки з 2017 р.
- N06AX25 Трава звіробою амбулаторно споживається протягом всього досліджуваного періоду. Обсяги споживання постійно зростають – у 5,85 раза з 2015 р. до 2019 р. У госпітальному сегменті препарат цієї МНН почав споживатися тільки у 2019 р.

Для розуміння змін обсягів споживання АД доцільно було дослідити динаміку асортименту ТН амбулаторного (у 2015–2019 рр.) та госпітального (у 2016–2019 рр.) сегментів фармацевтичного ринку цієї групи препаратів, результати наведено в табл. 3 та 4.

Т а б л и ц я 3

**Динаміка торгових назв антидепресантів за амбулаторного споживання**

| № з/п   | МНН                     | Кількість торгових назв препаратів |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---|-------------------------|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   |                         | 2015                               |       | 2016  |       | 2017  |       | 2018  |       | 2019  |       |
|   |                         | В                                  | І     | В     | І     | В     | І     | В     | І     | В     | І     |
| <i>N06AA Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів</i> |                         |                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 1   | N06AA02 Іміпрамін       | 0                                  | 2     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     |
| 2   | N06AA04 Кломіпрамін     | 0                                  | 3     | 0     | 3     | 0     | 3     | 0     | 3     | 0     | 3     |
| 3   | N06AA09 Амітриптилін    | 7                                  | 1     | 7     | 1     | 7     | 1     | 7     | 1     | 7     | 1     |
| 4   | N06AA12 Доксепін        | 0                                  | 3     | 0     | 3     | 0     | 3     | 1     | 3     | 1     | 3     |
| <i>N06AB Селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну</i>   |                         |                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 5   | N06AB03 Флуоксетин      | 4                                  | 1     | 4     | 1     | 4     | 1     | 4     | 1     | 4     | 1     |
| 6   | N06AB04 Циталопрам      | 2                                  | 4     | 1     | 3     | 1     | 3     | 0     | 3     | 0     | 3     |
| 7   | N06AB05 Пароксетин      | 2                                  | 4     | 2     | 3     | 2     | 3     | 2     | 3     | 2     | 3     |
| 8   | N06AB06 Сертралін       | 4                                  | 11    | 3     | 8     | 5     | 7     | 4     | 7     | 5     | 7     |
| 9   | N06AB08 Флувоксамін     | 0                                  | 2     | 0     | 2     | 0     | 2     | 0     | 2     | 0     | 2     |
| 10  | N06AB10 Есциталопрам    | 6                                  | 10    | 6     | 10    | 6     | 10    | 9     | 11    | 11    | 12    |
| <i>N06AX Інші антидепресанти</i>  |                         |                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 11  | N06AX03 Міансерин       | 1                                  | 1     | 1     | 4     | 1     | 4     | 1     | 4     | 1     | 4     |
| 12  | N06AX05 Тразодон        | 0                                  | 1     | 0     | 2     | 0     | 3     | 0     | 3     | 0     | 3     |
| 13  | N06AX11 Міртазапін      | 1                                  | 6     | 1     | 6     | 1     | 5     | 0     | 5     | 0     | 4     |
| 14  | N06AX12 Бупропіон       | 0                                  | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| 15  | N06AX14 Тіанептин       | 0                                  | 1     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| 16  | N06AX16 Венлафаксин     | 2                                  | 9     | 2     | 9     | 3     | 9     | 3     | 9     | 3     | 5     |
| 17  | N06AX20 Різні препарати | 0                                  | 2     | 0     | 0     | 0     | 2     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| 18  | N06AX21 Дулоксетин      | 0                                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 4     | 2     | 5     | 2     | 8     |
| 19  | N06AX22 Агомелатин      | 0                                  | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     |
| 20  | N06AX23 Десвенлафаксин  | 0                                  | 0     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     |
| 21  | N06AX25 Трава звіробою  | 0                                  | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 2     | 0     | 2     |
| 22  | N06AX26 Вортіоксетин    | 0                                  | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0     | 1     |
| Усього у розрізі В/І  |                         | 29                                 | 65    | 27    | 61    | 30    | 65    | 33    | 66    | 36    | 65    |
| Усього, %   |                         | 30,85                              | 69,15 | 30,68 | 69,32 | 31,58 | 68,42 | 33,33 | 66,67 | 35,64 | 64,36 |
| Усього ТН по рокам  |                         | 94                                 |       | 88    |       | 95    |       | 99    |       | 101   |       |

Примітка. В – препарати вітчизняного виробництва; І – препарати іноземного виробництва.

Виконаний аналіз асортименту АД за амбулаторного споживання на фармацевтичному ринку України свідчить, що за досліджуваний період частка препаратів вітчизняного виробництва зросла з 30,85% від кількості ТН у 2015 р. до 35,64% – у 2019 р. Амбулаторно використовували 101 ТН антидепресантів (2019 р.), з яких 35,96% ТН були вітчизняного виробництва (36 ТН) і 64,36% ТН – іноземного (65 ТН) (табл. 3).

## Динаміка торгових назв антидепресантів за госпітального споживання

| № з/п   | МНН ЛЗ                  | Кількість торгових назв препаратів |      |      |      |      |      |      |      |
|---|-------------------------|------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
|   |                         | 2016                               |      | 2017 |      | 2018 |      | 2019 |      |
|   |                         | В                                  | І    | В    | І    | В    | І    | В    | І    |
| <i>N06AA Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів</i> |                         |                                    |      |      |      |      |      |      |      |
| 1   | N06AA02 Іміпрамін       | 0                                  | 2    | 0    | 2    | 0    | 1    | 0    | 1    |
| 2   | N06AA04 Кломіпрамін     | 0                                  | 3    | 0    | 3    | 0    | 2    | 0    | 3    |
| 3   | N06AA09 Амітриптилін    | 7                                  | 1    | 7    | 1    | 7    | 2    | 7    | 2    |
| 4   | N06AA12 Доксепін        | 0                                  | 2    | 0    | 2    | 1    | 2    | 1    | 2    |
| <i>N06AB Селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну</i>   |                         |                                    |      |      |      |      |      |      |      |
| 5   | N06AB03 Флуоксетин      | 4                                  | 1    | 4    | 1    | 4    | 1    | 4    | 1    |
| 6   | N06AB04 Циталопрам      | 0                                  | 2    | 0    | 1    | 0    | 1    | 0    | 1    |
| 7   | N06AB05 Пароксетин      | 2                                  | 3    | 2    | 3    | 2    | 3    | 2    | 2    |
| 8   | N06AB06 Сертралін       | 4                                  | 6    | 3    | 6    | 1    | 7    | 1    | 7    |
| 9   | N06AB08 Флувоксамін     | 0                                  | 2    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 10  | N06AB10 Есциталопрам    | 6                                  | 6    | 6    | 9    | 8    | 9    | 10   | 7    |
| <i>N06AX Інші антидепресанти</i>  |                         |                                    |      |      |      |      |      |      |      |
| 11  | N06AX02 Триптофан       | 0                                  | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    | 1    |
| 12  | N06AX03 Міансерин       | 1                                  | 4    | 1    | 3    | 1    | 3    | 0    | 2    |
| 13  | N06AX05 Тразодон        | 0                                  | 2    | 0    | 2    | 0    | 1    | 0    | 3    |
| 14  | N06AX11 Міртазапін      | 1                                  | 5    | 1    | 4    | 1    | 4    | 0    | 3    |
| 15  | N06AX16 Венлафаксин     | 2                                  | 9    | 3    | 6    | 3    | 6    | 3    | 5    |
| 16  | N06AX20 Різні препарати | 0                                  | 1    | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 17  | N06AX21 Дулоксетин      | 0                                  | 0    | 0    | 0    | 2    | 2    | 1    | 4    |
| 18  | N06AX22 Агомелатин      | 0                                  | 1    | 0    | 1    | 0    | 1    | 0    | 1    |
| 19  | N06AX23 Десвенлафаксин  | 0                                  | 0    | 0    | 1    | 0    | 1    | 0    | 1    |
| 20  | N06AX25 Трава звіробою  | 0                                  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    |
| 21  | N06AX26 Вортиоксетин    | 0                                  | 2    | 0    | 2    | 0    | 2    | 0    | 2    |
| Всього у розрізі В/І  |                         | 27                                 | 52   | 27   | 48   | 30   | 49   | 29   | 49   |
| Всього, у %   |                         | 34,2                               | 65,8 | 36,0 | 64,0 | 38,0 | 62,0 | 37,2 | 62,8 |
| Всього ТН по рокам  |                         | 79                                 |      | 75   |      | 79   |      | 78   |      |

Примітка: В – ЛЗ вітчизняного виробництва; І – ЛЗ іноземного виробництва.

За госпітального лікування (табл. 4) у 2019 р. використовували 78 ТН АД, із них 37,18% ТН вітчизняного виробництва (29 ТН) і 62,82% (49 ТН) – імпортного. Частка препаратів вітчизняного виробництва зросла з 34,18% (27 ТН) у 2016 р. до 37,18% (29 ТН) у 2019 р. Незначне збільшення частки ЛЗ вітчизняного виробництва відбулось через незначне скорочення наявності препаратів імпортного виробництва з 52 ТН у 2016 р. до 49 ТН у 2019 р. Отже, частка імпортних ТН АД більша за частку вітчизняних, як у госпітальному сегменті (табл. 4), так і в амбулаторному (табл. 3).

Таким чином, більш низький рівень госпітального споживання насамперед пов'язаний із меншою кількістю ТН препаратів (на 16–22% менше), що використовували для фармакотерапії в умовах стаціонару.

На сьогодні, в умовах економічної нестабільності в Україні, забезпечення раціональної фармакотерапії є важливим елементом розвитку системи охорони здоров'я. Ефективним інструментом для цього є Державний формуляр лікарських засобів (ДФЛЗ), що дає змогу вилучати неефективні препарати, а лікування здійснювати лікарськими засобами з доведеною ефективністю за даними доказової медицини [18]. Для розуміння динаміки споживання АД в Україні доцільно було розглянути наявність МНН препаратів цієї групи у сучасних медико-технологічних документах (МТД) (табл. 5), а саме у ДФЛЗ (8–11 випусків), а також у Переліку ЛЗ вітчизняного та іно-



земного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів (П.) від 06. 11. 2015 р., П. від 04. 03. 2016 р., чинний на сьогодні П. від 01. 07. 2017 р.

Т а б л и ц я 5

**Наявність антидепресантів у різних медико-технологічних документах**

| № з/п   | МНН                     | Медико-технологічні документи |        |         |         |         |         |         |
|---|-------------------------|-------------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
|   |                         | ДФЛЗ 8                        | ДФЛЗ 9 | ДФЛЗ 10 | ДФЛЗ 11 | П. 2015 | П. 2016 | П. 2017 |
| <i>N06AA Неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів</i> |                         |                               |        |         |         |         |         |         |
| 1   | N06AA02 Іміпрамін       | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 2   | N06AA04 Кломіпрамін     | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 3   | N06AA09 Амітриптилін    | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 4   | N06AA12 Доксепін        | +                             | +      | +       | +       | -       | -       | -       |
| <i>N06AB Селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну</i>   |                         |                               |        |         |         |         |         |         |
| 5   | N06AB03 Флуоксетин      | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 6   | N06AB04 Циталопрам      | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 7   | N06AB05 Пароксетин      | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 8   | N06AB06 Сертралін       | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 9   | N06AB08 Флувоксамін     | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 10  | N06AB10 Есциталопрам    | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| <i>N06AX Інші антидепресанти</i>  |                         |                               |        |         |         |         |         |         |
| 11  | N06AX03 Міансерин       | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 12  | N06AX05 Тразодон        | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 13  | N06AX11 Міртазапін      | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 14  | N06AX12 Бупропіон       | -                             | +      | +       | +       | -       | -       | -       |
| 15  | N06AX14 Тіанептин       | +                             | +      | +       | -       | +       | +       | +       |
| 16  | N06AX16 Венлафаксин     | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 17  | N06AX20 Різні препарати | -                             | -      | -       | -       | -       | -       | -       |
| 18  | N06AX21 Дулоксетин      | +                             | -      | +       | +       | -       | -       | -       |
| 19  | N06AX22 Агомелатин      | +                             | +      | +       | +       | +       | +       | +       |
| 20  | N06AX23 Десвенлафаксин  | -                             | -      | -       | +       | -       | -       | +       |
| 21  | N06AX25 Трава звіробою  | -                             | -      | -       | -       | -       | -       | -       |
| 22  | N06AX26 Воргіоксетин    | -                             | +      | +       | +       | -       | +       | +       |

Одержані результати свідчать, що тільки препарати групи N06AB Селективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення серотоніну входять до усіх розглянутих МТД. Лікарські засоби МНН N06AX20 Різні препарати та N06AX25 Трава звіробою не входять до жодного нормативного документу, тому можна вважати застосування їх не обов'язковим.

З усіх АД, які споживали в Україні протягом досліджуваного періоду, до Національного переліку основних лікарських засобів як 2016 р., так і від 13. 12. 2017 р. за показанням «Лікарські засоби, що застосовуються при депресивних розладах» віднесені тільки N06AA09 Амітриптилін та N06AB03 Флуоксетин.

Разом із тим, природа такої динаміки та відмінності обсягів споживання мають різноманітні причини. Більшість пацієнтів, зокрема при перебуванні на стаціонарному лікуванні, купують призначені лікарем АД за свої кошти [8].

До інших причин зростання об'ємів амбулаторного споживання АД можна віднести соціально-економічну ситуацію в Україні, зокрема, наслідки проведення Антитерористичної операції/операції Об'єднаних сил, появу значної категорії пацієнтів серед внутрішньо переміщених осіб та учасників бойових дій, які перебувають в умовах постійного стресу, що сприяє формуванню депресивних станів і потребує лікування. Вплив указаних обставин на споживання АД потребує окремих досліджень.

## Висновки

1. Аналіз асортименту антидепресантів на фармацевтичному ринку України свідчить, що протягом 2015–2019 рр. амбулаторно використовували 94–101 ТН антидепресантів, з яких 29–36 ТН були вітчизняного виробництва і 65 ТН – іноземних виробників. Госпітально протягом 2016–2019 рр. використовували меншу кількість торгових назв антидепресантів – 78–79 ТН, серед яких 27–29 ТН вітчизняного виробництва і 52–49 ТН – імпортного. Кількість торгових назв антидепресантів за амбулаторного споживання на 16–22% перевищувала кількість торгових назв за госпітального споживання, що, можливо, пов'язано з меншими обсягами державних закупівель препаратів цієї групи.

2. Виконані дослідження споживання показали, що в Україні за останні 5 років відбувалося щорічне зростання амбулаторного споживання антидепресантів – з 1,08 DID у 2015 р. до 2,39 DID – у 2019 р. Разом із тим госпітальне споживання залишалося стабільним і не перевищувало 0,24 DID протягом року.

3. Більшість МНН антидепресантів за виключенням N06AX20 Різні препарати та N06AX25 Трава звіробою входили до сучасних медико-технологічних документів – Державного формуляра ЛЗ (8–11 випуски) та Переліку ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів (2015–2017 рр.), що свідчить про їхню доведену клінічну ефективність та безпеку.

## Список використаної літератури

1. The World health report 2001: Mental health, new understanding, new hope / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2001. – 169 p. ISBN 92 4 156201 3
2. World Development Report 2015: Mind, Society, and Behavior / WorldBank. – Washington, DC: WorldBank, 2015. – 237 p. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0342-0>
3. World Health Organization. Regional Office for Europe (2006): Highlights on health in Ukraine 2005 / World Health Organization. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2006. – 37 p.
4. Шафранський В. В., Дудник С. В. Психічне здоров'я населення України: стан, проблеми та шляхи вирішення. Україна // Здоров'я нації. – 2016. – № 3. – С. 12–18.
5. Weissbecker I., Khan O., Kondakova N. et al. Mental health in transition: assessment and guidance for strengthening integration of mental health into primary health care and community-based service platforms in Ukraine / Global Mental Health Initiative. – Washington: World Bank Group, 2017. – 132 p.
6. Концепція розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1018-2017-p>.
7. Наказ МОЗ України від 25. 12. 2014 р. № 1003 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при депресії» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_1003\\_ukpmd\\_depresiya.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_1003_ukpmd_depresiya.pdf)
8. Gautam Sh., Jain A., Gautam M. et al. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression // Indian J. Psychiatry. – 2017. – V. 59 (Suppl. 1). – S34–S50. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>
9. Treatment Guidelines: Depression / American Academy of Pediatrics. – URL: <https://cpnp.org/guideline/external/depression>
10. Fridman G., Presman A. Epidemiological study of the consumption of psychotropic's in the northeast region of Argentina // Pharm. Pharmacol. Int. J. – 2019. – V. 7 (3). – P. 121–121. <https://doi.org/10.15406/ppij.2019.07.00241>
11. Masiero G., Mazzonna F., Steinbach S., Verbeek O. The effect of local growth in antidepressants consumption on mental health outcomes // Università della Svizzera italiana. – 2019. – № 2. – 43 p. – URL: <http://doc.rero.ch/record/324544/files/wp1902.pdf>
12. Шаповалов В. В., Гудзенко А. О., Шаповалова В. О. та ін. Фармацевтичне забезпечення синдрому залежності внаслідок вживання алкоголю серед учасників бойових дій // Здоров'я суспільства. – 2018. – Т. 7, № 5. – С. 222–228. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.7.5.2018.158607>
13. Суховий Г. П., Яковлева О. С. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів антидепресивної дії // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2017. – № 3. – С. 74–80. <https://doi.org/10.24959/spphcj.17.89>
14. Pratt L. A., Brody D. J., Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008 // NCHS Data Brief. – 2011. – V. 76. – P. 1–8.
15. OECD, Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. – 2019. – 211 p. <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>

16. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pharmbase.com.ua/poisk/>

17. Морозов А. М., Яковлева Л. В., Степаненко А. В. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТC/DDD методологія): метод. рек. – К.: НФаУ; ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 32 с.

18. Косяченко К. Л., Костюк І. А. Аналіз переліку лікарських засобів для лікування бронхіальної астми у дітей згідно з Державним формуляром // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 12–20. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.02>

## References

1. The World health report 2001: Mental health, new understanding, new hope / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2001. – 169 p. ISBN 92 4 156201 3

2. World Development Report 2015: Mind, Society, and Behavior / WorldBank. – Washington, DC: WorldBank, 2015. – 237 p. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0342-0>

3. World Health Organization. Regional Office for Europe (2006): Highlights on health in Ukraine 2005 / World Health Organization. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2006. – 37 p.

4. Shafranskiy V. V., Dudnyk S. V. Psykhichne zdorovia naseleння Ukrainy: stan, problemy ta shliakhy vyrishennia. Ukraina // Zdorovia natsii. – 2016. – № 3. – С. 12–18.

5. Weissbecker I., Khan O., Kondakova N. et al. Mental health in transition: assessment and guidance for strengthening integration of mental health into primary health care and community-based service platforms in Ukraine / Global Mental Health Initiative. – Washington: World Bank Group, 2017. – 132 p.

6. Kontseptsiia rozvytku okhorony psykhichnoho zdorovia v Ukraini na period do 2030 roku. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1018-2017-r>

7. Nakaz MOZ Ukrainy vid 25. 12. 2014 r. № 1003 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry depresii» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_1003\\_ykpm\\_d\\_depresiya.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_1003_ykpm_d_depresiya.pdf)

8. Gautam Sh., Jain A., Gautam M. et al. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression // Indian J. Psychiatry. – 2017. – V. 59 (Suppl. 1). – S34–S50. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>

9. Treatment Guidelines: Depression / American Academy of Pediatrics. – URL: <https://cnp.org/guideline/external/depression>

10. Fridman G., Presman A. Epidemiological study of the consumption of psychotropic's in the northeast region of Argentina // Pharm. Pharmacol. Int. J. – 2019. – V. 7 (3). – P. 121–121. <https://doi.org/10.15406/ppij.2019.07.00241>

11. Masiero G., Mazzonna F., Steinbach S., Verbeek O. The effect of local growth in antidepressants consumption on mental health outcomes // Università della Svizzera italiana. – 2019. – № 2. – 43 p. – URL: <http://doc.rero.ch/record/324544/files/wp1902.pdf>

12. Shapovalov V. V., Hudzenko A. O., Shapovalova V. O. ta in. Farmatsevtychne zabezpechennia syndromu zalezhnosti vnaslidok vzhyvannia alkoholu sered uchasnykiv boiovykh dii // Zdorovia suspilstva. – 2018. – T. 7, № 5. – С. 222–228. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.7.5.2018.158607>

13. Sukhovyi H. P., Yakovleva O. S. Marketynhovi doslidzhennia rynku likarskykh zasobiv antydepresyvnoi dii // Sotsialna farmatsiia u okhoroni zdorovia. – 2017. – № 3. – С. 74–80. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.89>

14. Pratt L. A., Brody D. J., Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008 // NCHS Data Brief. – 2011. – V. 76. – P. 1–8.

15. OECD, Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. – 2019. – 211 p. <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>

16. Prohramnyi kompleks «Аптека» компанії «Моріон» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://pharmbase.com.ua/poisk/>

17. Morozov A. M., Yakovlieva L. V., Stepanenko A. V. Vyvchennia spozhyvannia likarskykh zasobiv za anatomico-terapevtychno-khimichnoiu klasyfikatsiieiu ta vstanovlenymy dobovymy dozamy (АТC/DDD metodolohiia): metod. rek. – К.: НФаУ; DETs MOZ Ukrainy, 2013. – 32 с.

18. Kosiachenko K. L., Kostyuk I. A. Analiz pereliku likarskykh zasobiv dlia likuvannia bronkhialnoi astmy u ditei zghidno z Derzhavnym formularom // Farmats. zhurn. – 2019. – № 3. – С. 12–20. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.02>

Надійшла до редакції 8 квітня 2021 р.

Прийнято до друку 20 квітня 2021 р.

Л. В. Яковлева (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),  
Т. О. Баглай (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),  
О. В. Ткачова (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),  
О. В. Павленко (<https://orcid.org/0000-0001-7349-4951>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

#### ОГЛЯД АНТИДЕПРЕСАНТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ТА ДИНАМІКИ ЇХ СПОЖИВАННЯ ПРОТЯГОМ 2015–2019 РОКІВ

**Ключові слова:** антидепресанти, асортимент, АТС/DDD-методологія, амбулаторне споживання, госпітальне споживання

#### А Н О Т А Ц І Я

Серед стійких порушень здоров'я й інвалідності в Україні третє місце серед чоловіків і друге серед жінок займають нервово-психічні розлади, під час фармакотерапії яких широко застосовують антидепресанти.

Метою роботи стало дослідження асортименту та амбулаторного і госпітального споживання в Україні препаратів групи антидепресантів.

Аналіз асортименту та обсягів споживання антидепресантів здійснювали на амбулаторному ринку протягом 2015–2019 років, а на госпітальному – протягом 2016–2019 років за даними аналітичної компанії «Proxima Research»/«Моріон». Розрахунки об'ємів споживання було зроблено за АТС/DDD-методологією. Як одиницю вимірювання використовували показник DDDs/1 000 жителів/день (DID, DDDs per 1 000 inhabitants per day).

Результати дослідження показали, що на фармацевтичному ринку України протягом 2015–2019 років амбулаторно використовували 94–101 торгову назву антидепресантів, з яких 29–36 торгових назв були вітчизняного виробництва і 65 – іноземних виробників. Госпітально протягом 2016–2019 років використовували меншу кількість торгових назв антидепресантів – 78–79, серед яких 27–29 торгових назв вітчизняного виробництва і 52–49 – імпортного. Кількість торгових назв антидепресантів за амбулаторного споживання на 16–22% перевищувала кількість торгових назв за госпітального споживання, що, можливо, пов'язано з меншими обсягами державних закупівель препаратів цієї групи. Встановлено, що амбулаторне споживання антидепресантів у період 2015–2019 років зросло в 2,22 раза – з 1,08 DID у 2015 році до 2,40 DID у 2019 році. Госпітальне споживання було значно меншим і коливалося в межах від 0,20 DID у 2016 році до 0,19 DID у 2019 році (із піком у 0,24 DID у 2017 році). Зростання амбулаторного споживання антидепресантів було поступовим, без різких перепадів. Більшість міжнародних непатентованих назв антидепресантів, за виключенням N06AX20 Різні препарати та N06AX25 Трава звіробою, входили до сучасних медико-технологічних документів – Державного формуляра лікарських засобів (8–11 випуски) та Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів (2015–2017 роки), що свідчить про їхню доведену клінічну ефективність та безпеку.

Л. В. Яковлева (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),  
Т. А. Баглай (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),  
О. В. Ткачова (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),  
А. В. Павленко (<https://orcid.org/0000-0001-7349-4951>)

*Національний фармацевтичний університет, г. Харьков*

#### ОБЗОР АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ И ДИНАМИКИ ИХ ПОТРЕБЛЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 2015–2019 ГОДОВ

**Ключевые слова:** антидепрессанты, ассортимент, АТС/DDD-методология, амбулаторное потребление, госпитальное потребление

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Среди устойчивых нарушений здоровья и инвалидности в Украине третье место среди мужчин и второе среди женщин занимают нервно-психические расстройства, при фармакотерапии которых широко применяют антидепрессанты.

Целью работы явилось исследование ассортимента, амбулаторного и госпитального потребления в Украине препаратов группы антидепрессантов.

Анализ ассортимента и объемов потребления антидепрессантов осуществляли на амбулаторном рынке в течение 2015–2019 годов, а на госпитальном – в течение 2016–2019 годов по данным аналитической компании «Proxima Research»/«Моріон». Расчеты объемов потребления выполняли с использованием АТС/DDD-методологии. В качестве единицы измерения потребления использовали показатель DDDs/1 000 жителей/день (DID, DDDs per 1 000 inhabitants per day).

Результаты исследования показали, что на фармацевтическом рынке Украины в течение 2015–2019 годов амбулаторно использовали 94–101 торговое название антидепрессантов, из которых 29–36 были отечественного производства и 65 торговых названий – иностранных производителей. Госпитально в течение 2016–2019 годов использовали меньшее количество торговых названий антидепрессантов – 78–79, среди которых 27–29 торговых названий отечественного производства и 52–49 – импортного. Количество торговых названий антидепрессантов при амбулаторном потреблении на 16–22%

превышало количество торговых названий при госпитальном потреблении, что, возможно, связано с меньшими объемами государственных закупок препаратов этой группы. Установлено, что амбулаторное потребление антидепрессантов в период 2015–2019 годов возросло в 2,22 раза – с 1,08 DID в 2015 году до 2,40 DID в 2019 году. Госпитальное потребление было значительно меньше и колебалось в пределах от 0,20 DID в 2016 году до 0,19 DID в 2019 году (с пиком в 0,24 DID в 2017 году). Рост амбулаторного потребления антидепрессантов был постепенным, без резких перепадов. Большинство международных непатентованных названий антидепрессантов, за исключением N06AX20 Различные препараты и N06AX25 Трава зверобоя, входили в современные медико-технологические документы – Государственный формуляр лекарственных средств (8–11 выпуски) и Перечень лекарственных средств отечественного и иностранного производства, которые могут закупать заведения и учреждения здравоохранения, полностью или частично финансируемые из государственного и местных бюджетов (2015–2017 годы), что свидетельствует об их доказанной клинической эффективности и безопасности.

L. V. Iakovlieva (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

T. O. Bahlai (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),

O. V. Tkachova (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),

O. V. Pavlenko (<https://orcid.org/0000-0001-7349-4951>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### OVERVIEW OF ANTIDEPRESSANTS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE AND DYNAMICS OF THEIR CONSUMPTION DURING 2015–2019

**Key words:** antidepressants, ATC/DDD methodology, outpatient consumption, hospital consumption

#### ABSTRACT

Among persistent health and disability disorders in Ukraine, the third place among men and the second among women are neuropsychiatric disorders, in the pharmacotherapy of which antidepressants are widely used.

The aim of the work was to study the range and outpatient and hospital consumption of antidepressants in Ukraine.

The analysis of the range and volume of antidepressant consumption was conducted in the outpatient market during 2015–2019 and in the hospital market during 2016–2019, according to the analytical company «Proxima Research»/«Morion». Consumption was calculated according to the ATC/DDD methodology. DDD/1 000 inhabitants per day (DID, DDD per 1 000 inhabitants per day) was used as a unit of measurement.

The results of the study showed that in the pharmaceutical market of Ukraine during 2015–2019, 94–101 tons of antidepressants were used on an outpatient basis, including 29–36 tons of domestic production and 65 tons of foreign manufacturers. In 2016–2019, the hospital used a smaller number of antidepressants TH – 78–79 TH, including 27–29 TH of domestic production and 52–49 TH – imported. The number of trade names of antidepressants in outpatient consumption is 16–22% higher than the number of trade names in hospital consumption, which may be due to lower government procurement of drugs in this group. It was found that outpatient consumption of antidepressants in the period 2015–2019 increased 2.22 times – from 1.08 DID in 2015 to 2.40 DID in 2019. Consumption in hospitals was much lower and ranged from 0.20 DID in 2016. Up to 0.19 DID in 2019 (With a peak of 0.24 DID in 2017). The increase in the use of outpatient antidepressants was gradual, without abrupt changes. Most INN antidepressants, with the exception of N06AX20 Various drugs and the herb St. John's wort N06AX25, have been included in modern medical and technological documents: the State State form of drugs (8–11 issues) and the List of domestic and foreign drugs that can be purchased by health facilities, which are fully or partially funded from the state and local budgets (2015–2017), which indicates their proven clinical efficacy and safety.

*Адреса для листування авторами: [tkachevaov@gmail.com](mailto:tkachevaov@gmail.com)*

*(Ткачова О. В.)*



Н. А. СИМОНЕНКО <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3949-1826>),

М. В. ПОДГАЙНА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>), канд. фарм. наук, доцент,

А. С. НЕМЧЕНКО <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>), д-р фарм. наук, проф.,

О. С. ШПИЧАК <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>), д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> *Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків*

<sup>2</sup> *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ ЗА 2016–2020 РОКИ**

**Ключові слова:** серцево-судинні захворювання, кардіологічні препарати, аналіз ринку, компанії-виробники, лікарська форма

---

N. A. SYMONENKO <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3949-1826>),

M. V. PODGAINA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>),

A. S. NEMCHENKO <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),

O. S. SPYCHAK <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

<sup>1</sup> *Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv*

<sup>2</sup> *National University of Pharmacy, Kharkiv*

## **RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF CARDIOLOGICAL DRUGS IN UKRAINE FOR 2016–2020**

**Key words:** cardiovascular diseases, cardiac drugs, market analysis, manufacturers, dosage form

---

На сьогодні серцево-судинні захворювання (ССЗ) є одними з найпоширеніших патологій, що відносять до несприятливого профілю ризику у формуванні сучасних медико-демографічних тенденцій у системі охорони здоров'я України, які істотно впливають на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення тощо [1, 2].

До переліку ССЗ, що потребують особливої уваги з боку медичних працівників, а інколи й невідкладних дій щодо вчасного їх виявлення, профілактики та лікування належать ішемічна хвороба серця (з ознаками стенокардії та інфаркту міокарда), інсульт, серцева недостатність (зокрема, пов'язана з високим кров'яним тиском), кардіоміопатія, аритмія, вроджені і набуті вади серця, аневризм аорти, хвороби периферійних артерій та ін. [3–5].

За даними Global Burden of Disease (GBD), у 2019 р. ССЗ є основними причинами смертності й одними з визначальних факторів інвалідності в усьому світі. Найпоширенішою причиною смертності вважають ішемічну хворобу серця, на яку припадає 16% від загального числа смертей у світі. Слід зазначити, що найбільше зростання смертності в період із 2000 р. також припало власне на ішемічну хворобу, а до 2019 р. смертність від цієї недуги зросла більш ніж на 2 млн. випадків і досягла 8,9 млн. випадків [6].

В Україні ССЗ також є головною причиною смертності населення та, на жаль, мають найвище значення показника серед причин смертності серед усіх країн світу. У загальнонаціональному масштабі смертність від ССЗ за останні 29 років зросла майже на 8% – до 449 376 випадків у 2019 р. і становила 64,3% від загальної кількості смертей, тоді як у 1990 р. було зафіксовано 350 605 випадків смертей від серцево-судинних захворювань, що становило 56,5% відповідно [7].

Окрім комплексу профілактичних заходів (відмова від паління, помірна фізична активність, правильне харчування тощо), зниження рівня смертності від ССЗ можливе за рахунок своєчасної та достатньої терапії, розроблення нових підходів



та засобів для лікування вказаних патологій. Враховуючи вищезазначене, важливим питанням в умовах сьогодення є аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для лікування ССЗ.

**Метою** роботи є аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів (код анатомо-терапевтичної хімічної класифікації (далі – АТХ) – С01) за період 2016–2020 рр. у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, лікарських форм та ін.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження були дані щодо реєстрації ЛЗ Державного експертного центру МОЗ України, наукові публікації. Для ґрунтовної оцінки ринку кардіологічних препаратів із метою визначення фактичного рівня наявності ЛЗ групи, що досліджується, було здійснено аналіз оптового фармацевтичного ринку, зокрема пропозицій дистриб'юторів. Дані було отримано на платформі «Моріон» за 2016–2020 рр., зокрема усереднено пропозиції дистриб'юторів за групою «Кардіологічні препарати», код АТХ С01.

Дослідження здійснювали з використанням сучасних методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

### **Результати дослідження та обговорення**

За даними Державного експертного центру МОЗ України, наразі у Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстровано 256 кардіологічних препаратів з урахування лікарських форм (ЛФ), однак без урахування кількості доз в упаковці [8]. Наведена кількість ЛЗ у фармакотерапевтичній групі за другим рівнем АТХ-класифікації може свідчити про достатній рівень забезпеченості хворих лікарськими препаратами (ЛП) досліджуваної групи.

За результатами ретроспективного аналізу наявності кардіологічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку встановлено, що впродовж останніх років збільшилася кількість кардіологічних препаратів за МНН на 7% (3 МНН), що безперечно є позитивним явищем із позиції якісного розширення асортименту ЛП групи, що досліджується. Одночасно, загальна кількість ЛЗ досліджуваного сегмента з урахуванням ЛФ мала тенденцію до планомірного зменшення – від 285 ЛП у 2016 р. до 257 ЛП у 2020 р., що становило майже 10% вибірки. Узагальнені результати ретроспективного аналізу наявності кардіологічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку подано в табл. 1.

Аналіз групи кардіологічних препаратів за групами АТХ-класифікації третього рівня дав змогу встановити суттєве домінування групи С01 Е – Інші кардіологічні препарати – від 66% до 68% упродовж років дослідження.

Найменш представленою на вітчизняному фармацевтичному ринку у 2016–2020 рр. була група С01 С – Неглікозидні кардіотонічні засоби – питома вага якої у загальній структурі становила 3% у 2016 р. та 5% у 2020 р.

Варто зазначити, що структура кардіологічних препаратів за фармакотерапевтичними підгрупами була досить стійкою впродовж останніх 5-ти років, що може вказувати на оптимальний рівень широти асортименту препаратів групи на вітчизняному ринку. Одержані результати вказують також на більш рівномірний розподіл ЛЗ за кожним із МНН наприкінці періоду дослідження.

**Узагальнені результати структурного аналізу вітчизняного оптового ринку  
кардіологічних препаратів за 2016–2020 роки**

| № з/п | Період/<br>показник   | 2016                    | 2017                    | 2018                    | 2019                    | 2020                    |
|-------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1     | <i>Загальна кількість ЛЗ, од.</i>   |                         |                         |                         |                         |                         |
|       | ▪ за МНН*   | 41                      | 44                      | 44                      | 45                      | 44                      |
|       | ▪ з урахуванням ЛФ  | 285                     | 281                     | 287                     | 272                     | 257                     |
| 2     | <i>Кількість ЛЗ за групами АТХ-класифікації (з урахуванням ЛФ), од. (%)</i> |                         |                         |                         |                         |                         |
|       | ▪ C01 A – Серцеві лікозиди  | 12 (4%)                 | 15 (5%)                 | 11 (4%)                 | 12 (4%)                 | 10 (4%)                 |
|       | ▪ C01 B – Антиаритмічні засоби  | 23 (8%)                 | 25 (9%)                 | 25 (9%)                 | 26 (10%)                | 25 (9%)                 |
|       | ▪ C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби                                 | 9 (3%)                  | 14 (5%)                 | 14 (5%)                 | 13 (5%)                 | 12 (5%)                 |
|       | ▪ C01 D – Вазодилататори, що застосовуються у кардіології                   | 48 (17%)                | 41 (15%)                | 44 (15%)                | 38 (14%)                | 35 (14%)                |
|       | ▪ C01 E – Інші кардіологічні препарати                                      | 193 (68%)               | 186 (66%)               | 193 (67%)               | 183 (67%)               | 175 (68%)               |
| 3     | <i>Кількість ЛЗ за місцем виробництва, од. (%)</i>                          |                         |                         |                         |                         |                         |
|       | ▪ Імпортний   | 81 (28%)                | 80 (28%)                | 81 (28%)                | 79 (29%)                | 79 (31%)                |
|       | ▪ Вітчизняний   | 204 (72%)               | 201 (72%)               | 206 (72%)               | 193 (71%)               | 178 (69%)               |
| 4     | <i>Кількість компаній-виробників, од.</i>                                   |                         |                         |                         |                         |                         |
|       | ▪ Іноземних   | 30                      | 31                      | 31                      | 31                      | 31                      |
|       | ▪ Вітчизняних   | 37                      | 37                      | 35                      | 36                      | 35                      |
| 5     | <i>TOP-5 вітчизняних виробників за кількістю ЛЗ за МНН</i>                  |                         |                         |                         |                         |                         |
|       |   | ТОВ ФК «Здоров'я»       | ТОВ ФК «Здоров'я»       | ТОВ ФК «Здоров'я»       | ТОВ ФК «Здоров'я»       | ТОВ ФК «Здоров'я»       |
|       |   | ФФ ПрАТ «Дарниця»       | ФФ ПрАТ «Дарниця»       | ФФ ПрАТ «Дарниця»       | ФФ ПрАТ «Дарниця»       | ФФ ПрАТ «Дарниця»       |
|       |   | ХФЗ ПАТ «Борщагівський» | ХФЗ ПАТ «Борщагівський» | ХФЗ ПАТ «Борщагівський» | ХФЗ ПАТ «Борщагівський» | ХФЗ ПАТ «Борщагівський» |
|       |   | ПрАТ «Лекхім»           | ПрАТ «Лекхім»           | ПрАТ «Лекхім»           | АТ «КВЗ»                | ПрАТ «Лекхім»           |
|       |   | Корп. ВАТ «Артеріум»    | Корп. ВАТ «Артеріум»    | АТ «КВЗ»                | ПрАТ «Лекхім»           | АТ «КВЗ»                |
| 6     | <i>Кількість ЛЗ за ЛФ, од. (%)</i>  |                         |                         |                         |                         |                         |
|       | ▪ Тверді ЛФ   | 160 (56%)               | 155 (55%)               | 157 (55%)               | 148 (54%)               | 141 (55%)               |
|       | ▪ Рідкі ЛФ  | 125 (44%)               | 126 (45%)               | 130 (45%)               | 124 (46%)               | 116 (45%)               |

Примітка: \* – МНН – міжнародна непатентована назва.

Враховуючи сучасний курс держави на імпортозаміщення у терапії основних соціально-значущих хвороб, до яких відносяться й ССЗ, важливим етапом дослідження став аналіз вибірки ЛЗ за параметром «імпортний/вітчизняний». За результатами аналізу встановлено позитивну тенденцію – домінування на фармацевтичному ринку України ЛЗ вітчизняного виробництва у групі кардіологічних препаратів впродовж 2016–2020 рр. (табл. 1). Справедливо зазначити, що у 2019 та 2020 рр. частка ЛЗ групи вітчизняного виробництва, поряд зі зменшенням загальної кількості ЛЗ, представлених на ринку, дещо знизилася порівняно із попередніми роками – 71% та 69% відповідно. Отже, особливо важливим для фармацевтичного ринку в умовах, що склалися, є розвиток вітчизняного виробництва ЛЗ для лікування ССЗ.

Аналіз асортименту кардіологічних препаратів за компаніями-виробниками, що представлені на вітчизняному ринку, дав змогу визначити досить цікаву тенденцію – кількість

та співвідношення вітчизняних та закордонних компаній були сталими впродовж усього періоду дослідження (табл. 1–3). Як видно з табл. 1–3, суттєвий перелік компаній-виробників, що представляли кардіологічні препарати в Україні – 66–68 компаній, де частка вітчизняних компаній становила 53–55% упродовж періоду дослідження.

Т а б л и ц я 2

**Розподіл кардіологічних препаратів на фармацевтичному ринку за МНН та вітчизняними компаніями-виробниками за 2016–2020 роки**

| № з/п | Виробник  | Рік  |      |      |      |      |
|-------|---|------|------|------|------|------|
|       |   | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
| 1     | Агрофірма «Ян» ДП (м. Немиринці)                | 1    | 1    | 2    | 1    | 1    |
| 2     | Артеріум Корпорація ВАТ (м. Київ)               | 5    | 5    | 4    | 4    | 3    |
| 3     | Астрафарм ТОВ (м. Вишневе)                      | 2    | 2    | 2    | 1    | 1    |
| 4     | Біолік АТ (м. Харків)                           | 2    | 1    | 2    | 2    | 2    |
| 5     | Борщагівський ХФЗ ПАТ (м. Київ)                 | 8    | 8    | 8    | 8    | 8    |
| 6     | Валартін фарма ТОВ (м. Київ)                    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 7     | Віола ПрАТ (м. Запоріжжя)                       | 1    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 8     | Дарниця ФФ ПрАТ (м. Київ)                       | 11   | 10   | 10   | 11   | 11   |
| 9     | ДЕЗМП ДП (м. Київ)                              | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 10    | Докфарм ДП (м. Докучаївськ)                     | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 11    | Ейм ТОВ (м. Харків)                             | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 12    | Екстра ДП (м. Ладижин)                          | –    | –    | –    | 1    | –    |
| 13    | Житомирська ФФ ТОВ (м. Станишівка)              | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 14    | Здоров'я ТОВ (м. Харків)                        | 13   | 13   | 13   | 13   | 13   |
| 15    | Здрраво ТОВ (м. Київ)                           | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 16    | Київський вітамінний завод АТ (м. Київ)         | 4    | 4    | 5    | 5    | 5    |
| 17    | Лекхім ПрАТ (м. Київ)                           | 5    | 6    | 6    | 5    | 6    |
| 18    | Ліктрави ПрАТ (м. Житомир)                      | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 19    | Лубнифарм АТ (м. Лубни)                         | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 20    | Луганська ФФ КП (м. Луганськ)                   | 1    | 1    | 1    | –    | –    |
| 21    | Луганський ХФЗ ПАТ (м. Луганськ)                | 1    | 1    | –    | –    | –    |
| 22    | Львівдіалік ДП (м. Львів)                       | 1    | –    | –    | –    | –    |
| 23    | Мікрохім ТОВ НВФ (м. Рубіжне)                   | 3    | 3    | 3    | 3    | 3    |
| 24    | Монфарм ПАТ (м. Монастирище)                    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 25    | НГС ПрАТ (м. Київ)                              | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 26    | Новофарм-Біосинтез ТОВ (м. Новоград-Волинський) | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 27    | Сона-Фармексім ТОВ (м. Київ)                    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 28    | Столичний медичний альянс ТОВ (м. Київ)         | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 29    | Тернопільська ФФ ОАО (м. Тернопіль)             | 4    | 4    | 4    | 4    | 4    |
| 30    | Технолог ПрАТ (м. Умань)                        | –    | 1    | 1    | 1    | –    |
| 31    | Українська фармацевтична компанія ТОВ (м. Київ) | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 32    | Універсальне агентство Про-фарма ТОВ (м. Київ)  | –    | –    | –    | 1    | 1    |
| 33    | ФарКоС ТОВ (м. Київ)                            | 3    | 3    | 3    | 3    | 3    |
| 34    | Фармак ОАО (м. Київ)                            | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 35    | Фармасел ТОВ (м. Клавдієво-Тарасове)            | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 36    | Фармацевтична компанія Салютаріс ТОВ (м. Київ)  | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 37    | ФЗ «Біофарма» ТОВ (м. Біла Церква)              | 2    | 1    | –    | –    | –    |
| 38    | Фітофарм ПрАТ (м. Київ)                         | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 39    | Червона зірка ВАТ (м. Харків)                   | 1    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 40    | Юніфарма ТОВ (м. Київ)                          | –    | –    | –    | –    | 1    |
| 41    | Юрія-Фарм ТОВ (м. Київ)                         | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |

Занепокоєння викликає факт зменшення абсолютної кількості вітчизняних виробників кардіологічних препаратів у 2020 р. порівняно із 2016–2019 рр., а також частки вітчизняних виробників у загальній структурі – 53%, порівняно із 55%.

Структурний аналіз пропозицій дистриб'юторів кардіологічних препаратів вітчизняного виробництва за МНН у розрізі 2016–2020 рр. дав змогу визначити компанії, що пропонували найбільшу кількість ЛП за МНН – впродовж дослідження трійка лідерів була незмінною: ТОВ «Здоров'я» (13 МНН), ФФ ПрАТ «Дарниця» (10–11 МНН) та ПАТ «Борщагівський ХФЗ» (8 МНН). Серед ЛЗ імпортного виробництва найбільша кількість кардіологічних препаратів за МНН відповідала компанії «Санофі» (Франція), (3 МНН). Особливістю оптового ринку кардіологічних препаратів імпортного виробництва є представлення виробниками переважно 1 МНН (62% від загальної кількості іноземних виробників кардіологічних препаратів). Серед загальної кількості вітчизняних виробників майже 40% компаній представляли ЛП лише 1 МНН, іноді не увесь період дослідження.

Т а б л и ц я 3

**Розподіл кардіологічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку за МНН та іноземними компаніями-виробниками за 2016–2020 роки**

| № з/п | Виробник   | Рік  |      |      |      |      |
|-------|--|------|------|------|------|------|
|       |  | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
| 2     | Perrigo Company (США)                              | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 3     | Vitamed D.O.O. (Словенія)                          | 1    | 1    | –    | –    | –    |
| 4     | Адамед (Польща)                                    | 1    | –    | –    | –    | –    |
| 5     | Адмеда Арцнайміттель (Німеччина)                   | 2    | 2    | 2    | 1    | 1    |
| 6     | Асіно (Швейцарія)                                  | 1    | 1    | 1    | 1    | 2    |
| 7     | Берлін-Хемі АГ (Німеччина)                         | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 8     | Белмедпрепарати ПП (Білорусь)                      | –    | –    | –    | –    | 1    |
| 9     | Борисовський ЗМП ВАТ (Білорусь, Борисов (Борисів)) | 1    | 1    | –    | 1    | 1    |
| 10    | Варшавський ФЗ Польфа (Польща)                     | –    | –    | 1    | 1    | –    |
| 11    | Гедеон Ріхтер (Угорщина)                           | 1    | 1    | 1    | 1    | 2    |
| 12    | Гріндекс (Латвія)                                  | 1    | 1    | 1    | 1    | 2    |
| 13    | Дженом Біотек (Індія)                              | 1    | –    | –    | –    | –    |
| 14    | Егіс (Угорщина)                                    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 15    | Еlegant Індія (Індія)                              | –    | –    | –    | 1    | –    |
| 16    | Зентіва (Чеська Республіка)                        | 1    | 1    | 1    | 2    | 2    |
| 17    | КРКА (Словенія)                                    | 1    | 1    | 2    | 2    | 2    |
| 18    | Лаб. Агетан (Франція)                              | –    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 19    | МЕДА Фармасьютікалз Світселенд (Швейцарія)         | –    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 20    | Мікро Лабс (Індія)                                 | –    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 21    | Олайнфарм АТ (Латвія, Олайн)                       | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 22    | Оріон (Фінляндія)                                  | 3    | 2    | 2    | 2    | 1    |
| 23    | Пік-Фарма ТОВ (Росія, Москва)                      | –    | –    | –    | 1    | 1    |
| 24    | Про.Мед.ЦС Прага (ЧР)                              | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 25    | Ротафарм (Великобританія)                          | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 26    | Сандоз (Швейцарія)                                 | –    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 27    | Санофі (Франція)                                   | 3    | 3    | 3    | 3    | 3    |
| 28    | СЕМ Фармасьютікалс (Кіпр)                          | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 29    | Серв'є (Франція)                                   | 2    | 2    | 2    | 2    | 2    |
| 30    | Софарма (Болгарія)                                 | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 31    | Стада (Німеччина)                                  | 1    | 1    | 1    | –    | –    |
| 32    | Тева (Ізраїль)                                     | 1    | 1    | 1    | 1    | –    |
| 33    | Уорлд Медицин (Великобританія)                     | 1    | 1    | 2    | 2    | 2    |
| 34    | Фармстандарт-Лексредства ВАТ (Росія)               | 1    | –    | 1    | –    | –    |
| 35    | Хеель (Німеччина)                                  | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 36    | Хомвіора Арцнайміттель (Німеччина)                 | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| 37    | Ебботт Продактс ГмбХ (Німеччина)                   | 2    | 2    | 1    | 1    | 1    |
| 38    | ЮСБ Фарма Сектор (Бельгія)                         | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |

Одночасно, майже 60% вітчизняних компаній та 35% іноземних компаній упродовж 2016–2020 рр. пропонували сталу кількість ЛП за МНН, що може вказувати на потребу ЛЗ конкретного виробника для лікування ССЗ.

У ході дослідження визначено, що кардіологічні препарати іноземного виробництва представлено у переважній більшості виробниками високорозвинених країн, що є позитивним явищем та може гарантувати високу якість ЛЗ.

Ефективність терапії значною мірою залежить від ЛФ препаратів, що призначають. Тому, аналіз наявних на вітчизняному оптовому ринку кардіологічних засобів включав вивчення структури за типом лікарської форми – тверді/рідкі, що впливає на комплаєнс. Встановлено стійку тенденцію до незначного переважання твердих лікарських форм (54–56% упродовж періоду дослідження). Про стабільність та задоволеність потреби у кардіологічних препаратах необхідної ЛФ свідчить те, що структура вибірки впродовж 2016–2020 рр. була фактично незмінною (табл. 1).

Відповідно до мети наукової роботи, наступним етапом дослідження став структурний аналіз фармакотерапевтичної групи III рівня АТХ-класифікації – С01Е – Інші кардіологічні препарати, яка є найчисленнішою, про що свідчать результати попередніх досліджень. Найбільш представленими на вітчизняному фармацевтичному ринку впродовж 2016–2020 рр. були ЛЗ фармакологічної групи С01ЕВ – Інші кардіологічні препарати – 172 ЛЗ, або понад 70%.

Аналіз структури групи С01Е – Інші кардіологічні препарати за фармакотерапевтичними групами подано на рис. 1.

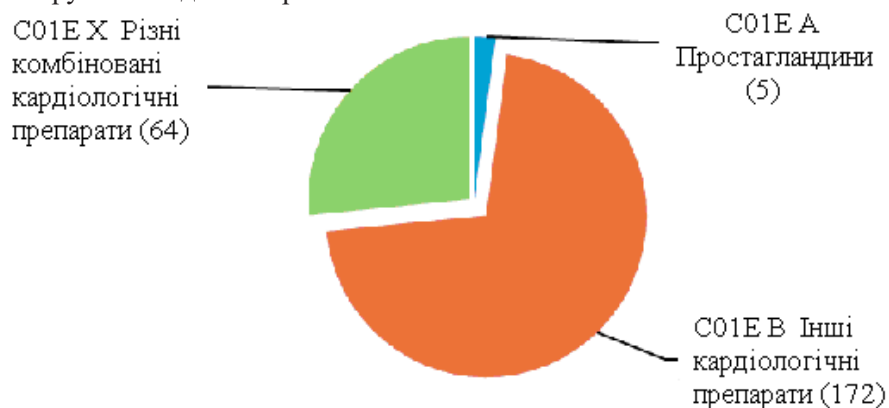
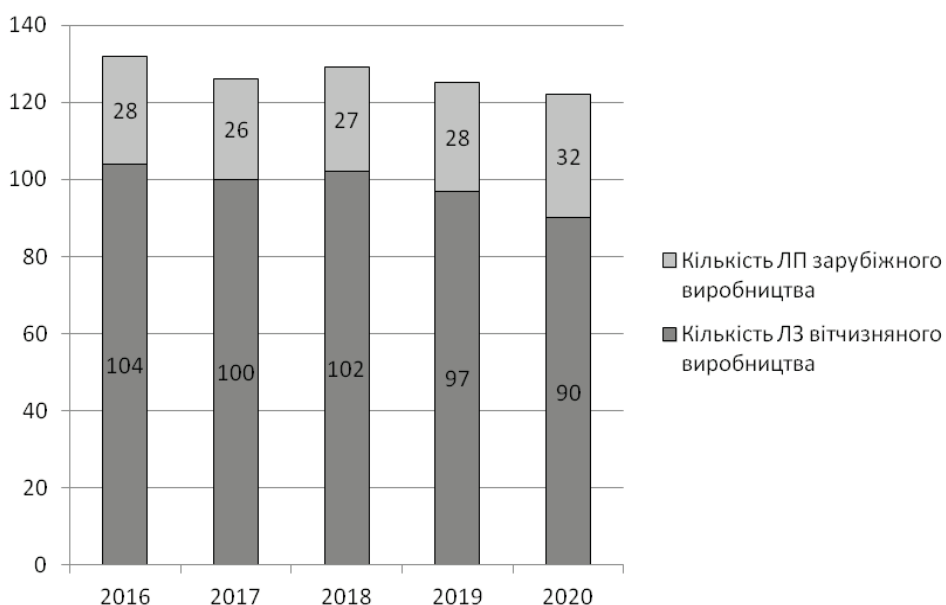


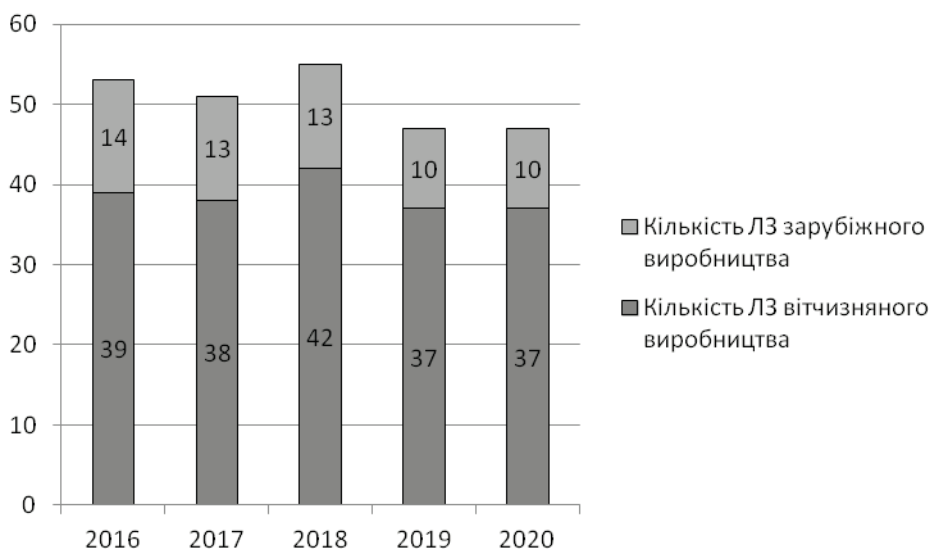
Рис. 1. Аналіз структури групи С01Е – Інші кардіологічні препарати за фармакотерапевтичними групами за 2016–2020 рр. (з урахуванням лікарської форми)

Подальший аналіз за цією групою кардіологічних препаратів (С01Е) показав, що впродовж останніх п'яти років незмінним залишався перелік діючих речовин (МНН), за якими було представлено препарати на ринку. А саме, С01Е А – Простагландини, включали ЛЗ одного МНН – алпростадилу, С01Е В – Інші кардіологічні препарати відповідно – ЛП 15-ти МНН (сульфокамфокаїн, глід, фосфокреатинін, фосфруктоза, кислота аденозинтрифосфорна, інозин, триметазидин, івабрадин, ранолазин, мельдоній, тіотріазолін, цитохром с, аргініну аспартат, емоксипін), С01Е Х – Різні комбіновані кардіологічні препарати, а саме ЛЗ 7 МНН та без МНН (аміодарон + тіотріазолін, аргінін + інозин, валеріана лікарська + конвалія звичайна/закавказька/кейске, глід + валеріана лікарська + собача кропива звичайна/п'ятилопатева, глід + собача кропива звичайна/п'ятилопатева + таурин, кислота аденозинтрифосфорна + молсидомін + фолієва кислота).

Результати аналізу фармакотерапевтичних груп Інших кардіологічних препаратів (С01Е А–Х) за параметром «імпортний/вітчизняний» подано на рис. 2, 3.



**Рис. 2. Результати аналізу лікарських засобів групи C01E B – Інші кардіологічні препарати за параметром «імпорتنний/вітчизняний» (з урахуванням лікарської форми)**



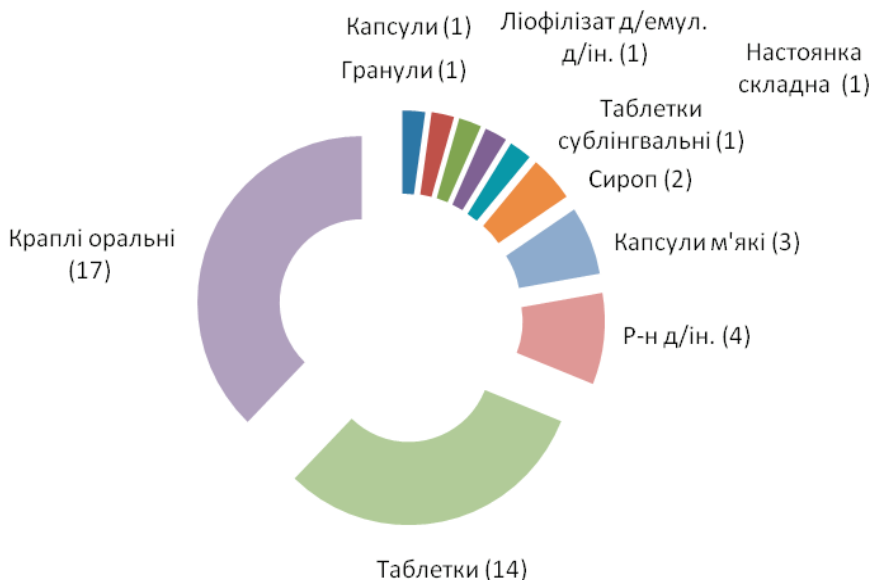
**Рис. 3. Результати аналізу лікарських засобів групи C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати за параметром «імпорتنний/вітчизняний» (з урахуванням лікарської форми)**

За результатами аналізу встановлено суттєве домінування ЛЗ вітчизняного виробництва у групах «Інші кардіологічні препарати» та «Різні комбіновані кардіологічні препарати» зі збереженням переважної частки вітчизняних ЛЗ у загальній структурі, група «Простагландини» включала 5 ЛЗ, усі з яких імпортного виробництва.

Наступним етапом вивчення групи «Інші кардіологічні препарати» став ґрунтовний аналіз ЛФ, що були представлені на вітчизняному оптовому ринку у 2016–2020 рр., зокрема у групі C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати (рис. 4). Рідкі



лікарські форми переважали у складі ЛЗ цієї групи, їх питома частка становила 60%. У межах рідких форм 70% становили краплі оральні. Серед твердих ЛФ найбільш представлені були ЛЗ у форму таблеток – 67% усіх твердих ЛФ (рис. 4).



**Рис. 4. Розподіл лікарських засобів групи С01Е Х – Різні комбіновані кардіологічні препарати за лікарськими формами, представленими на оптовому ринку в Україні у 2020 р.**

Загалом, здійснений аналіз показав різноманіття ЛФ серед препаратів групи «Різні комбіновані кардіологічні препарати», одночасно кількість ЛЗ у гранулах, капсулах, таблетках сублінгвальних та інші – обмежені мінімальною кількістю препаратів.

Підсумовуючи, варто зазначити, що здійснений аналіз вітчизняного оптового ринку кардіологічних препаратів показав значну ширину асортименту ЛЗ групи, суттєве домінування групи «Інші кардіологічні препарати» у загальній структурі, засвідчив позитивну тенденцію переважання кардіологічних препаратів вітчизняного виробництва; серед лікарських форм тверді та рідкі ЛФ представлено майже рівномірно та різноманітно.

## **Висновки**

1. За результатами аналізу наявності кардіологічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку у 2016–2020 рр. встановлено, що кількість кардіологічних препаратів за МНН збільшилася на 7% (3 МНН), що є позитивним явищем. Загальна кількість ЛЗ досліджуваного сегмента з урахуванням ЛФ знизилася від 285 ЛЗ у 2016 р. до 257 ЛЗ у 2020 р., що становило близько 10% вибірки.

2. Аналіз кардіологічних препаратів за групами АТХ-класифікації третього рівня свідчив, що група С01 Е – Інші кардіологічні препарати – мала найбільшу питому вагу – від 66% до 68% упродовж років дослідження. Найменш представленою була група С01 С – Неглікозидні кардіотонічні засоби (3–5% у загальній структурі).

3. У групі кардіологічних препаратів упродовж 2016–2020 рр. встановлено домінування ЛЗ вітчизняного виробництва (частка ЛЗ групи вітчизняного виробництва 71–69%). Кількість та співвідношення вітчизняних та закордонних компаній-виробників кардіологічних препаратів були сталими впродовж усього періоду дослідження.

4. Здійснений аналіз показав тенденцію до незначного переважання твердих лікарських форм у групі кардіологічних препаратів (54–56% упродовж періоду дослідження).

5. Структурний аналіз фармакотерапевтичної групи C01 E – Інші кардіологічні препарати засвідчив, що найбільш представленими на вітчизняному фармацевтичному ринку впродовж 2016–2020 рр. були ЛЗ фармакологічної групи C01 E B – Інші кардіологічні препарати – 172 ЛЗ або понад 70%, найменш – ЛЗ групи C01 E A – Простагландини – 5 ЛЗ.

6. Грунтовний аналіз ЛФ, що були представлені на вітчизняному оптовому ринку у 2020 р. за групою C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати визначив, що питома частка рідких ЛФ становила 60%, з яких 70% – краплі оральні.

#### Список використаної літератури

1. *Nascimento B. R., Brant L. C., Moraes D. N., Ribeiro A. L.* Global health and cardiovascular disease // *Heart*. – 2014. – V. 100. – P. 1743–1749. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306026>
2. *Коваленко В. М., Дорогой А. П.* Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / *Мат. XVII Нац. конгресу кардіологів України (20–22 вересня 2017 р., м. Київ)* // *Укр. кардіол. журн.* – 2016. – Дод. 3. – С. 5–14.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / *За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова.* – К.: Моріон, 2016. – 192 с.
4. *Блавацька О. Б., Заліська О. М., Гриньків Я. О., Сосновська Г. О.* Аналіз динаміки розвитку програми «Доступні ліки» в Україні та Львівській області // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.01>
5. *Балицька О. П., Григорук Ю. М., Гайдай О. Д.* Комплексний аналіз призначень лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань у стаціонарних умовах // *Вісн. фармації.* – 2019. – № 2 (98). – С. 36–40. <https://doi.org/10.24959/nphj.19.6>
6. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2020. – V. 396, Iss. 10258. – P. 1135–1159. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620314045>
7. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudMNNi-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>
8. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/>

#### References

1. *Nascimento B. R., Brant L. C., Moraes D. N., Ribeiro A. L.* Global health and cardiovascular disease // *Heart*. – 2014. – V. 100. – P. 1743–1749. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306026>
2. *Kovalenko V. M., Dorohoi A. P.* Sertsevo-sudynni khvoroby: medychno-sotsialne znachennia ta stratehiia rozvytku kardiologii v Ukraini / *Mat. XVII Nats. konhresu kardiologiv Ukrainy (20–22 veresnia 2017 r., m. Kyiv)* // *Ukr. kardiol. zhurn.* – 2016. – Dod. 3. – S. 5–14.
3. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia / *Za red. V. M. Kovalenka, M. I. Lutaia, Yu. M. Sirenka, O. S. Sychova.* – K.: Morion, 2016. – 192 s.
4. *Blavatska O. B., Zaliska O. M., Hrynkyv Ya. O., Sosnovska H. O.* Analiz dynamiky rozvytku prohramy «Dostupni liky» v Ukraini ta Lvivskii oblasti // *Farmats. zhurn.* – 2020. – Т. 75, № 2. – S. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.01>
5. *Balitska O. P., Hryhoruk Yu. M., Haidai O. D.* Kompleksnyi analiz pryznachen likarskykh zasobiv dlia likuvannia sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan u statsionarnykh umovakh // *Visn. farmatsii.* – 2019. – № 2 (98). – S. 36–40. <https://doi.org/10.24959/nphj.19.6>
6. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2020. – V. 396, Iss. 10258. – P. 1135–1159. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620314045>
7. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia – holovna prychna smerti ukraintsiv. Vysnovky z doslidzhennia hlobalnoho tiaharia khvorob u 2019 rotsi. – Rezhym dostupu: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudMNNi-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>
8. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. – URL: <http://www.drlz.com.ua/>

Надійшла до редакції 6 травня 2021 р.  
Прийнято до друку 17 травня 2021 р.

Н. А. Симоненко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3949-1826>),  
М. В. Подгайна <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>),  
А. С. Немченко <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),  
О. С. Шпичак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

<sup>1</sup> *Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету, м. Харків*

<sup>2</sup> *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ ЗА 2016–2020 РОКИ

**Ключові слова:** серцево-судинні захворювання, кардіологічні препарати, аналіз ринку, компанії-виробники, лікарська форма

### А Н О Т А Ц І Я

В Україні серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності населення і мають найвище значення показника серед причин смертності з усіх країн світу. У загальнонаціональному масштабі смертність від серцево-судинних захворювань за останні 29 років зроста майже на 8%.

Метою роботи був аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів (код анатомо-терапевтичної хімічної класифікації, АТХ – С01, в тому числі С01 Е) за період 2016–2020 рр. у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, лікарських форм та ін.

Об'єктом дослідження були дані Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України, пропозиції дистриб'юторів, отримані на платформі «Моріон» за 2016–2020 роки. Дослідження було здійснено з використанням сучасних методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

За даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я, в Україні зареєстровано 256 кардіологічних препаратів з урахуванням лікарських форм. Аналіз групи кардіологічних препаратів за групами АТХ-класифікації дав змогу встановити істотне домінування групи С01 Е – Інші кардіологічні препарати – від 66% до 68% протягом років дослідження. За результатами аналізу встановлено позитивну тенденцію – домінування на фармацевтичному ринку України лікарських засобів вітчизняного виробництва в групі кардіологічних препаратів протягом 2016–2020 рр. Загальний перелік компаній-виробників, що представляють кардіологічні препарати в Україні – 66–68 компаній, де частка вітчизняних компаній становила 53–55% протягом періоду дослідження. Встановлено стійку тенденцію до незначного переважання твердих лікарських форм (54–56% протягом періоду дослідження).

Підсумовуючи, варто зазначити, що здійснений аналіз вітчизняного оптового ринку кардіологічних препаратів показав значну ширину асортименту лікарських засобів групи, істотне домінування групи «Інші кардіологічні препарати» в загальній структурі, позитивну тенденцію переважання кардіологічних препаратів вітчизняного виробництва; серед лікарських форм тверді й рідкі представлено рівномірно.

Н. А. Симоненко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3949-1826>),  
М. В. Подгайна <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>),  
А. С. Немченко <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),  
О. С. Шпичак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

<sup>1</sup> *Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету, г. Харків*

<sup>2</sup> *Національний фармацевтичний університет, г. Харків*

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ ЗА 2016–2020 РОКИ

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, кардиологические препараты, анализ рынка, компании-производители, лекарственная форма

### А Н Н О Т А Ц И Я

В Украине сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения и имеют наивысшее значение показателя среди причин смертности из всех стран мира. В общенациональном масштабе смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за последние 29 лет выросла почти на 8%.

Целью работы был анализ отечественного фармацевтического рынка кардиологических препаратов (код анатомо-терапевтической химической классификации (далее – АТХ) – С01, в том числе С01 Е) за период 2016–2020 гг. в разрезе фармакотерапевтических групп, компаний-производителей, лекарственных форм и др.

Объектом исследования были данные Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины, предложения дистрибьюторов, полученные на платформе «Морион» за 2016–2020 годы. Исследования осуществляли с использованием современных методов анализа, систематизации и обобщения, математико-статистических расчетов.

По данным Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения, в Украине зарегистрировано 256 кардиологических препаратов с учетом лекарственных форм. Анализ группы кардиологических препаратов по группам АТХ-классификации позволил установить существенное доминиро-

вание группы C01 E – Другие кардиологические препараты – от 66% до 68% в течение лет исследования. По результатам анализа установлена положительная тенденция – доминирование на фармацевтическом рынке Украины лекарственных средств отечественного производства в группе кардиологических препаратов в течение 2016–2020 годов. Общий перечень компаний-производителей, представляющих кардиологические препараты в Украине – 66–68 компаний, где доля отечественных компаний составляла 53–55% в течение периода исследования. Установлена устойчивая тенденция к незначительному преобладанию твердых лекарственных форм (54–56% в течение периода исследования).

Подытоживая, стоит отметить, что осуществленный анализ отечественного оптового рынка кардиологических препаратов показал значительную ширину ассортимента лекарственных средств группы, существенное доминирование группы «Другие кардиологические препараты» в общей структуре, положительную тенденцию преобладания кардиологических препаратов отечественного производства; среди лекарственных форм твердые и жидкие представлены равномерно.

N. A. Symonenko <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3949-1826>),

M. V. Podgaina <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>),

A. S. Nemchenko <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),

O. S. Spychak <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

<sup>1</sup> *Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv*

<sup>2</sup> *National University of Pharmacy, Kharkiv*

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF CARDIOLOGICAL DRUGS IN UKRAINE FOR 2016–2020

**Key words:** cardiovascular diseases, cardiac drugs, market analysis, manufacturers, dosage form

### A B S T R A C T

In Ukraine, cardiovascular disease is the leading cause of death and is the highest cause of death among all countries. Nationwide, cardiovascular disease's mortality has increased by almost 8% over the past 29 years.

The aim of the work was to analyze the domestic pharmaceutical market of cardiac drugs (code of anatomical-therapeutic chemical classification (hereinafter – ATC) – C01, and C01 E separately) for the 2016–2020 in terms of pharmacotherapeutic groups, manufacturers, dosage forms and others.

The object of the study was the data of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, the proposals of distributors received from the «Morion» platform for 2016–2020. The research was carried out using modern methods of analysis, systematization and generalization, mathematical and statistical calculations.

According to the database of the State Expert Center of the Ministry of Health in Ukraine, 256 cardiac drugs by dosage forms have been registered. Analysis of the group of cardiac drugs by ATC classification, allowed to establish a significant dominance of group C01 E – Other cardiac drugs – from 66% to 68% over the years of the study. According to the results of the analysis, a positive trend has been established – the dominance of domestically produced drugs in the group of cardiac drugs in the pharmaceutical market of Ukraine during 2016–2020. The general list of manufacturers presenting cardiac drugs in Ukraine consists of 66–68 companies, where the share of domestic companies was 53–55% during the study period. There is a steady trend towards a slight predominance of solid dosage forms (54–56% during the study period).

In summary, it should be noted that the analysis of the domestic wholesale market of cardiac drugs showed a significant wide of the group's assortment, the significant dominance of the group «Other cardiac drugs» in the overall structure, showed a positive trend of domestic cardiac drugs; among dosage forms, solid and liquid dosage forms have been presented evenly.

*Електронна адреса для листування з авторами: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com)*

*(Шпичак О. С.)*

О. В. КРИВОВ'ЯЗ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>), д-р фарм. наук, проф.,  
І. К. ЩЕРБА (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>), канд. біол. наук, доцент,  
Т. І. ВОЙТЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-5029-1091>), канд. фарм. наук,  
Л. В. КРЕМЕНСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-8273-9498>), канд. біол. наук  
*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова*

## **БІОСОЦІАЛЬНИЙ ПОРТРЕТ ПАЦІЄНТА З COVID-19**

**Ключові слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавірус, анкетування, біосоціальний портрет

---

O. V. KRYVOVIAZ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),

I. K. SHCHERBA (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),

T. I. VOITENKO (<https://orcid.org/0000-0002-5029-1091>),

L. V. KREMENSKA (<https://orcid.org/0000-0001-8273-9498>)

*Pirogov National Memorial Medical University, Vinnytsya*

## **BIOSOCIAL PORTRAIT OF A PATIENT WITH COVID-19**

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, questionnaire, biosocial portrait

---

Вже більше року світ перебуває в умовах пандемії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. За цей час захворіло 155 млн. людей у світі, в тому числі хвороба забрала життя 3,24 млн. людей. В Україні зафіксовано 2,15 млн. випадків, включаючи 47 тис. летальних. Проте симптоматика хвороби у різних людей має широкий спектр: від безсимптомного перебігу до важких респіраторних розладів та смерті [1, 2, 3, 4, 5]. Було встановлено особливості нуклеотидної послідовності ДНК генів людей, які перехворіли на COVID-19 [2, 6], асоціація кількості випадків та важкості перебігу COVID-19 із групою крові [3, 6, 7], віком та статтю пацієнтів [8, 9, 10], наявністю супутніх патологій [11, 12, 13]. На сьогодні існує чимало теорій, що пояснюють ці явища, але, на жаль, всі вони носять проміжний характер і не мають остаточних висновків [1, 2, 6, 8, 9, 13, 14]. Швидке глобальне поширення нового коронавірусу SARS-CoV-2 призвело до напруження ресурсів у галузі охорони здоров'я, що робить ідентифікацію та визначення пріоритетів осіб, які піддаються найвищому ризику, критичною проблемою. Встановлення біосоціальних характеристик пацієнтів дасть можливість прогнозувати ймовірність зараження певної когорти населення вірусом SARS-CoV-2 та подальший перебіг COVID-19.

**Мета роботи** – встановити кореляції соціальних, біологічних та медичних характеристик пацієнтів із важкістю перебігу COVID-19.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження виконано на основі інформаційно-аналітичної бази даних, яка містила анкетні дані 294 студентів фармацевтичного факультету ВНМУ ім. М. І. Пирогова, а також перехворілих на COVID-19 за період березень 2020–березень 2021 р. членів їх родин. Анкетування здійснювали з використанням платформи Microsoft Forms, анкета включала 24 запитання (рис. 1). Для розроблення вищезгаданої анкети автори дослідження використовували запитання, спрямовані на оцінку соціальних та біологічних параметрів. А саме – гендерно-вікова структура, дотримання карантинних норм, частота відвідування місць скупчень людей, величина робочого чи навчального колективу, перебіг хвороби та наявність супутніх патологій, групи крові хворих на COVID-19. Деперсоніфіковану інформацію було піддано статистичній обробці і аналізу в програмі Microsoft Excel 2010, використовували методи описової статистики.



### Дослідження біосоціального портрету пацієнта з COVID-19

1. Ваш вік \_\_\_\_\_
2. На якому курсі Ви навчаєтесь? \_\_\_\_\_
3. Чи хворіли Ви на коронавірус?
- Так (наступне питання)
- Ні (перейти до питання 13)
4. Чи дотримувались Ви норм карантину?
- Так суворо дотримувався (наступне питання)
- Здебільшого так (наступне питання)
- Здебільшого ні (наступне питання)
- Ні, не дотримувався (наступне питання)
5. Чи одягали Ви маску чи респіратор?
- Так (наступне питання)
- Не завжди (наступне питання)
- Ні (наступне питання)
6. Де на Вашу думку Ви заразились?
- Від родичів (наступне питання)
- На роботі чи під час навчання (перейти до п.т. 8)
- В супермаркеті (перейти до п.т. 9)
- В місцях громадського харчування (перейти до п.т. 9)
- В інших громадських місцях (пер. до п.т. 9)
7. Члени Вашої родини часто відвідували місця скучення людей, громадські місця, школу, дит.садок?
- Так (перейти до п.т.10)
- Ні (перейти до п.т.10)
8. Чи великий в Вас трудовий/навчальний колектив?
- Менше 5 людей (наступне питання)
- 5-10 людей (наступне питання)
- 10-20 людей (наступне питання)
- Понад 20 людей (наступне питання)
9. Як часто Ви відвідували місця скучення людей, великі колективи?
- Кожного дня (наступне питання)
- Раз на кілька днів (наступне питання)
- Щотижня (наступне питання)
- Рідко (наступне питання)
- Дуже рідко (наступне питання)
10. Діагноз був підтверджений лабораторно (наявність позитивних ПЛР, ІФА чи експрес-тестів)?
- Так (наступне питання)
- Ні (наступне питання)
11. Як би Ви описали перебіг своєї хвороби?
- Безсимптомний (наступне питання)
- Легкий (наступне питання)
- Помірний (наступне питання)
- Важкий (наступне питання)
- Дуже важкий (наступне питання)
12. Яка у Вас група крові?
- I (наступне питання)
- II (наступне питання)
- III (наступне питання)
- IV (наступне питання)
13. Чи хворіли на коронавірус члени Вашої родини?
- Так (наступне питання)
- Ні (завершити анкетування)
14. Хворіли родичі по материнській чи по батьківській лінії?
- Материнській (наступне питання)
- Батьківській (наступне питання)
- Родичі з обох сторін (наступне питання)
15. Чи спостерігалась якась закономірність у перебігу хвороби у родичів по материнській і батьківській лінії?
- 
16. Чи були у Вас випадки, що серед членів однієї родини один хворів, а інший, будучи в близькому контакті, не захворів?
- Так (наступне питання)
- Ні (наступне питання)
17. Яка група крові у родичів, які хворіли на коронавірус?
- I (наступне питання)
- II (наступне питання)
- III (наступне питання)
- IV (наступне питання)
18. Чи були серед Ваших родичів випадки важкого перебігу коронавірусної хвороби або ускладнень після неї?
- Так (наступне питання)
- Ні (завершити анкетування)
19. Це на Вашу думку пов'язано з наявними супутніми патологіями?
- Так (наступне питання)
- Ні (перейти до п.т.21)
20. Які саме супутні патології?
- 
21. Яка група крові була в цих осіб?
- I (наступне питання)
- II (наступне питання)
- III (наступне питання)
- IV (наступне питання)
22. Якої статі були родичі з важким та дуже важким перебігом?
- Жіночої (наступне питання)
- Чоловічої (наступне питання)
23. Чи були випадки в Вас чи серед Ваших родичів повторного зараження коронавірусом?
- Так (наступне питання)
- Ні (наступне питання)
24. Чи були серед Ваших родичів летальні випадки коронавірусної хвороби?
- Так
- Ні

Рис. 1. Анкета «Дослідження біосоціального портрету пацієнта з COVID-19»



## Результати дослідження та обговорення

У результаті опрацювання одержаних даних було встановлено, що переважна більшість опитаних студентів були дівчата (98%) віком 20–30 років (92,4%), що пояснюється контингентом студентів фармацевтичного факультету. За досліджуваний період часу третина опитаних (34%) інфікувалася вірусом SARS-CoV-2, незважаючи на те, що, за словами респондентів, абсолютна більшість дотримувалася норм карантину (96%) та носила захисні маски чи респіратори (94%).

На запитання про можливий шлях зараження, більшість (70%) опитаних відповіли, що могли заразитись від членів трудового чи навчального колективу, який відвідували щодня (33%) і раз на кілька днів (41%). Причому величина колективу не грала значної ролі, розмір варіював з однаковою вірогідністю від кількох людей до понад 20 осіб. По 12% опитаних повідомили, що могли інфікуватися під час відвідування громадських місць та від членів родини, 17% з яких активно відвідували школи, дитячі садочки (рис. 2).

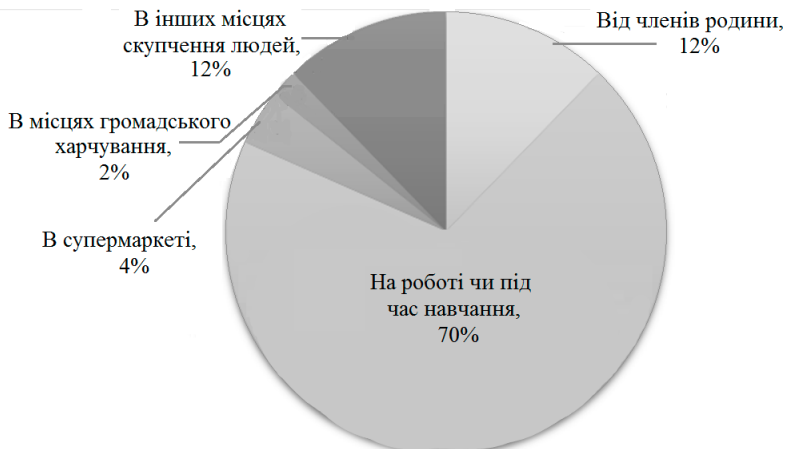


Рис. 2. Можливі шляхи зараження SARS-CoV-2

У 58% опитаних студентів, що хворіли на COVID-19, хворобу було діагностовано лабораторно за допомогою ПЛР, ІФА чи експрес-тестів. Перебіг своєї хвороби респонденти описали як легкий (39%) та помірний (47%). Про важкий та дуже важкий перебіг хвороби повідомили 7% та 1% відповідно. Безсимптомний перебіг спостерігався в 6% опитаних студентів (рис. 3).

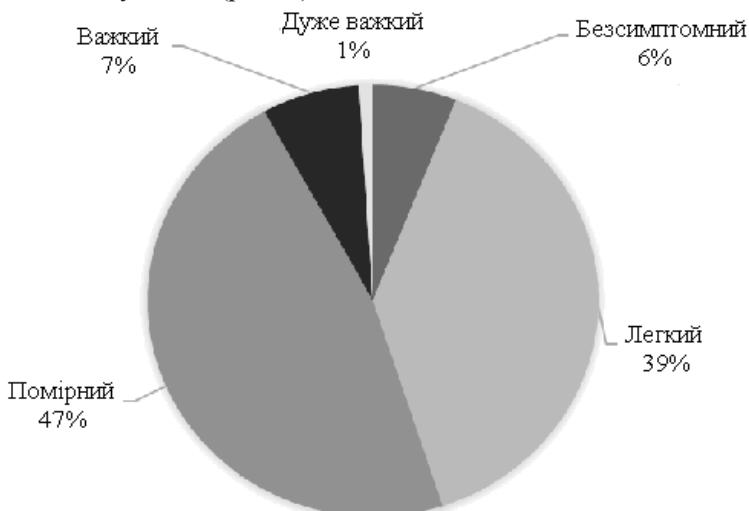


Рис. 3. Розподіл студентів згідно з важкістю перебігу COVID-19

Більшість інфікованих студентів мали другу (41%), третю (31%) та першу (20%) групу крові, натомість лише 8% респондентів – 4 групу крові (таблиця).

Т а б л и ц я

**Розподіл інфікованих SARS-CoV-2 та пацієнтів із важким та дуже важким перебігом COVID-19 за групою крові**

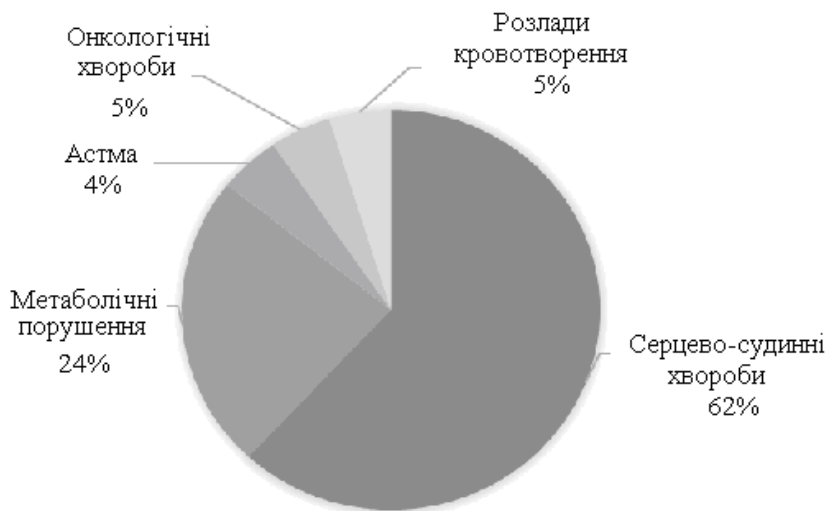
| Група крові | Студенти, інфіковані SARS-CoV-2, % | Члени родин студентів, інфіковані SARS-CoV-2, % | Пацієнти з важким і дуже важким перебігом, % |
|-------------|------------------------------------|---|--|
| I (0)       | 20                                 | 25  | 17   |
| II (A)      | 41                                 | 50  | 44   |
| III (B)     | 31                                 | 22  | 31   |
| IV (AB)     | 8                                  | 3   | 8  |

На запитання «Чи хворіли на COVID-19 члени вашої родини?» 54% відповіли позитивно, тоді як лабораторне підтвердження цього мали лише 40%.

Цікавим є те, що 48% перехворівших родичів опитаних студентів належали до материнської лінії, 39% – до обох сторін і лише 14% респондентів – родичів по батьківській лінії. Студенти в 77% випадках повідомляли про випадки, коли члени родини були в близькому контакті з інфікованими, але самі не захворіли.

На запитання щодо групи крові інфікованих, 50% відповіли, що мали II групу крові, 25% – I, 22% – III, 3% – IV групи крові. Причому, в членів родини з важким та дуже важким перебігом хвороби, а також ускладненнями через перенесений коронавірус, 44% мали II групу крові, 31% – III, 17% – I, 8% – IV групи крові (таблиця).

Близько половини респондентів (47%) повідомили про випадки важкого і дуже важкого перебігу коронавірусної хвороби в членів родини і 48% опитаних пов'язують це з наявністю супутніх патологій, таких як серцево-судинні хвороби (59%) та метаболічні порушення (22,7%), астма (4,5%), патологія кровотворення (4,5%), онкологічні хвороби (4,5%). А також як можливий обтяжуючий фактор респонденти зазначали паління (4,5%) (рис. 4).



**Рис. 4. Наявність супутніх патологій у пацієнтів із важким та дуже важким перебігом COVID-19**

За результатами дослідження гендерної структури пацієнтів із COVID-19 встановлено, що жінки порівняно з чоловіками частіше інфікувалися вірусом SARS-

CoV-2 та мали більш важкий перебіг хвороби (75% та 65% відповідно порівняно з чоловіками). Про повторні випадки зараження вірусом SARS-CoV-2 серед членів родини повідомляли 16% опитаних. Летальні випадки у родині в результаті COVID-19 мали 10% респондентів.

Таким чином, одержані в результаті нашого дослідження дані гендерно-вікової структури пацієнтів співпадають із даними наукової літератури [9, 10], тобто частіше хворіють особи жіночої статі, більш важкий перебіг мають особи старшого віку. Щодо групи крові відслідковується спільна тенденція збільшення кількості випадків інфікування COVID-19 пацієнтів із другою групою крові [3, 7]. У результаті нашого дослідження встановлено, що важкий і дуже важкий перебіг COVID-19 частіше всього спостерігався в осіб із другою та третьою групою крові, натомість в уже існуючих дослідженнях частіше всього з важким перебігом та летальні випадки були в людей з четвертою та третьою групою крові [3]. Щодо номенклатури наявних супутніх патологій як фактор ризику більш важкого перебігу коронавірусної хвороби вона не має відмінностей за результатами нашого та проведених раніше досліджень [8, 13].

### **Висновки**

1. Згідно з проведеним анкетуванням, можна зробити висновок, що пацієнт із COVID-19 – це в переважній більшості випадків жінка (75%) із другою групою крові (50%), яка відвідує робочі чи навчальні колективи (74%) або має членів родини, які їх відвідують (17%).

2. Пацієнт із важким та дуже важким перебігом чи ускладненнями після перенесеного COVID-19, згідно з нашим дослідженням, це переважно жінка віком понад 50 років, із другою (44%) або третьою (31%) групою крові, яка активно відвідує малі соціальні групи або має членів родини, які їх відвідують (74% та 17% відповідно), має супутні патології серцево-судинної системи (59%) чи метаболічні порушення (22,7%).

3. Студенти фармацевтичного факультету ВНМУ ім. М. І. Пирогова, що були інфіковані SARS-CoV-2, це переважно юнаки та дівчата 19–23 роки (89%), що навчаються на другому (19%), третьому (36%) та четвертому (34%) курсі, мають другу (41%) або третю (31%) групу крові з легким (39%) та помірним (47%) перебігом коронавірусної хвороби, соціально активні (74%) або мають членів родини, які часто відвідують громадські місця, робочі чи навчальні колективи (17%).

### **Список використаної літератури**

1. *Cesar Munayco, Gerardo Chowell, Amna Tariq et al.* Risk of death by age and gender from CoVID-19 in Peru, March-May, 2020 // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – N 12. – P. 13869–13881. <https://doi.org/10.18632/aging.103687>
2. *Genevieve H. L. Roberts, Danny S. Park, Marie V. Coignet et al.* Ancestry DNA COVID-19 Host Genetic Study Identifies Three Novel Loci // *medRxiv*. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20205864>
3. *Zietz M., Zucker J., Tatonetti N. P.* Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death // *Nature Communication* – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>
4. *Заліська О. М., Семенов О. М., Максимович Н. М. та ін.* Дослідження ролі провізора у забезпеченні карантинних заходів під час пандемії COVID-19 // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 16–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02>
5. *Громовик Б. П., Корольов М. В.* Результати вивчення думки фармацевтичних фахівців щодо організації їх роботи в аптеках під час пандемії коронавірусу COVID-19 // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 39–44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04>
6. *Karim M., Dunham I., Ghousaini M.* Mining a GWAS of Severe COVID-19 // *New England J. Med.* – 2020. – N 383. – P. 2588–2589. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025747>
7. *Zeberg H., Pääbo S.* The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals // *Nature*. – 2020. – N 587. – P. 610–612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>

8. Jin J-M., Bai P., He W. et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. – 2020. – N 8. – P. 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
9. Sobotka T., Brzozowska Z., Muttarak R. et al. Age, gender and COVID-19 infections // medRxiv. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111765>
10. Betron M., Gottert A., Pulerwitz J. et al. Men and COVID-19: Adding a gender lens // Global Public Health. – 2020. – N 15. – P. 1090–1092. <https://doi.org/10.1080/17441692.2020.1769702>
11. Borghetti A., Ciccullo A., Visconti E. et al. COVID-19 diagnosis does not rule out other concomitant diseases // Eur. J. Clin. Invest. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.13241>
12. Puig G., Giménez-Milà M., Campistol E. et al. Development of concomitant diseases in COVID-19 critically ill patients // Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. – 2021. – P. 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2020.09.001>
13. Aladağ N., Atabey R. The role of concomitant cardiovascular diseases and cardiac biomarkers for predicting mortality in critical COVID-19 patients // Acta Cardiologica. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1810914>
14. Algara C., Fuller S., Hare C., Kazemian C. The Interactive Effects of Scientific Knowledge and Gender on COVID-19 Social Distancing Compliance // Social Sci. Quarterly. – 2020. – N 102. – P. 7–16. <https://doi.org/10.1111/ssqu.12894>

## References

1. Cesar Munayco, Gerardo Chowell, Amna Tariq et al. Risk of death by age and gender from CoVID-19 in Peru, March-May, 2020 // Aging (Albany NY). – 2020. – N 12. – P. 13869–13881. <https://doi.org/10.18632/aging.103687>
2. Genevieve H. L. Roberts, Danny S. Park, Marie V. Coignet et al. Ancestry DNA COVID-19 Host Genetic Study Identifies Three Novel Loci // medRxiv. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20205864>
3. Zietz M., Zucker J., Tatonetti N. P. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death // Nature Communication – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>
4. Zaliska O. M., Semenov O. M., Maksymovych N. M. *ta in.* Doslidzhennia roli provizora u zabezpechenni karantynnykh zakhodiv pid chas pandemii COVID-19 // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 6. – S. 16–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02>
5. Hromovik B. P., Korolov M. V. Rezultaty vyvchennia dumky farmatsevychnykh fakhivtsiv shchodo orhanizatsii yikh roboty v aptekakh pid chas pandemii koronavirusu COVID-19 // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 3. – S. 39–44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04>
6. Karim M., Dunham I., Ghousaini M. Mining a GWAS of Severe COVID-19 // New England J. Med. – 2020. – N 383. – P. 2588–2589. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025747>
7. Zeberg H., Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals // Nature. – 2020. – N 587. – P. 610–612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>
8. Jin J-M., Bai P., He W. et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. – 2020. – N 8. – P. 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
9. Sobotka T., Brzozowska Z., Muttarak R. et al. Age, gender and COVID-19 infections // medRxiv. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111765>
10. Betron M., Gottert A., Pulerwitz J. et al. Men and COVID-19: Adding a gender lens // Global Public Health. – 2020. – N 15. – P. 1090–1092. <https://doi.org/10.1080/17441692.2020.1769702>
11. Borghetti A., Ciccullo A., Visconti E. et al. COVID-19 diagnosis does not rule out other concomitant diseases // Eur. J. Clin. Invest. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.13241>
12. Puig G., Giménez-Milà M., Campistol E. et al. Development of concomitant diseases in COVID-19 critically ill patients // Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. – 2021. – P. 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2020.09.001>
13. Aladağ N., Atabey R. The role of concomitant cardiovascular diseases and cardiac biomarkers for predicting mortality in critical COVID-19 patients // Acta Cardiologica. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1810914>
14. Algara C., Fuller S., Hare C., Kazemian C. The Interactive Effects of Scientific Knowledge and Gender on COVID-19 Social Distancing Compliance // Social Sci. Quarterly. – 2020. – N 102. – P. 7–16. <https://doi.org/10.1111/ssqu.12894>

Надійшла до редакції 29 квітня 2021 р.  
Прийнято до друку 28 травня 2021 р.

О. В. Кривов'яз (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),  
І. К. Щерба (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),  
Т. І. Войтенко (<https://orcid.org/0000-0002-5029-1091>),  
Л. В. Кременська (<https://orcid.org/0000-0001-8273-9498>)

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова*

#### БІОСОЦІАЛЬНИЙ ПОРТРЕТ ПАЦІЄНТА З COVID-19

**Ключові слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавірус, анкетування, біосоціальний портрет  
А Н О Т А Ц І Я

Вже більше року світ перебуває в умовах пандемії. За це час захворіло 155 млн. людей у світі, в тому числі хвороба забрала життя 3,24 млн. людей. В Україні зафіксовано 2,15 млн. випадків, включаючи 47 тис. летальних. Встановлення біосоціальних характеристик пацієнтів дасть можливість прогнозувати ймовірність зараження та подальший перебіг COVID-19.

Метою дослідження було встановити кореляції соціальних, біологічних та медичних характеристик пацієнтів із важкістю перебігу COVID-19.

Дослідження виконано на основі інформаційно-аналітичної бази даних, яка містила анкетні дані 294 студентів фармацевтичного факультету ВНМУ ім. М. І. Пирогова, а також перехворівших на COVID-19 за період березень 2020–березень 2021 р. членів їх родин. Анкета містила 24 запитання, що стосувалися статевоз-вікової структури, дотримання карантинних норм, частоти відвідування громадських місць, величину робочого чи навчального колективу, перебіг хвороби та наявність супутніх патологій, групи крові хворих на COVID-19. У дослідженні використовували соціологічний та медико-статистичний методи.

Згідно з проведеним анкетування, можна зробити висновок, що пацієнт із COVID-19 – це в переважній більшості випадків жінка (75%) із другою групою крові (50%), яка відвідує робочі чи навчальні колективи (74%) або має членів родини, які їх відвідують (17%).

Пацієнт із важким та дуже важким перебігом чи ускладненнями після перенесеного COVID-19, згідно з нашим дослідженням, це переважно жінка віком понад 50 років, з другою (44%) або третьою (31%) групою крові, яка активно відвідує малі соціальні групи або має членів родини, які їх відвідують (74% та 17% відповідно), має супутні патології серцево-судинної системи (59%) чи метаболічні порушення (22,7%).

Студенти фармацевтичного факультету ВНМУ ім. М. І. Пирогова, що були інфіковані SARS-CoV-2, це переважно юнаки та дівчата 19–23 роки (89%), що навчаються на другому (19%), третьому (36%) та четвертому (34%) курсі, мають другу (41%) або третю (31%) групу крові з легким (39%) та помірним (47%) перебігом коронавірусної хвороби, соціально активні (74%) або мають членів родини, які часто відвідують громадські місця, робочі чи навчальні колективи (17%).

Е. В. Кривовяз (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),  
І. К. Щерба (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),  
Т. И. Войтенко (<https://orcid.org/0000-0002-5029-1091>),  
Л. В. Кременская (<https://orcid.org/0000-0001-8273-9498>)

*Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова*

#### БИОСОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С COVID-19

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, анкетирование, биосоциальный портрет  
А Н Н О Т А Ц И Я

Уже больше года мир находится в условиях пандемии. За это время заболело 155 млн. людей в мире, в том числе болезнь унесла жизни 3,24 млн. человек. В Украине зафиксировано 2,15 млн. случаев, включая 47 тыс. летальных. Установление биосоциальных характеристик пациентов позволит прогнозировать вероятность заражения и дальнейшее течение COVID-19.

Целью исследования было установить корреляции социальных, биологических и медицинских характеристик пациентов с тяжестью течения COVID-19.

Исследование проведено на основе информационно-аналитической базы данных, которая содержала анкетные данные 294 студентов фармацевтического факультета ВНМУ им. М. И. Пирогова, а также заболевших COVID-19 за период март 2020–март 2021 года членов их семей. Анкета содержала 24 вопроса, касающихся половозрастной структуры, соблюдения карантинных норм, частоты посещения общественных мест, величины рабочего или учебного коллектива, течения болезни и наличия сопутствующих патологий, группы крови больных COVID-19. В исследовании использовали социологический и медико-статистический методы.

Согласно проведенному анкетированию, можно сделать вывод, что пациент с COVID-19 – это в подавляющем большинстве случаев женщина (75%) со второй группой крови (50%), которая посещает рабочие или учебные коллективы (74%) или имеет членов семьи, которые их посещают (17%).

Пациент с тяжелым и очень тяжелым течением или осложнениями после перенесенного COVID-19, согласно нашему исследованию, это преимущественно женщина старше 50 лет со второй (44%) или третьей (31%) группой крови, активно посещающая малые социальные группы или имеющая членов семьи, которые их посещают (74% и 17% соответственно), имеет сопутствующие патологии сердечно-сосудистой системы (59%) или метаболические нарушения (22,7%).

Студенты фармацевтического факультета ВНМУ им. М. И. Пирогова, инфицированные SARS-CoV-2, это преимущественно юноши и девушки 19–23 лет (89%), обучающиеся на втором (19%), на третьем (36%) и четвертом (34%) курсах, имеют вторую (41%) или третью (31%) группу крови с легким (39%) и умеренным (47%) течением коронавирусной болезни, социально активные (74%) или имеют членов семьи, которые часто посещают общественные места, рабочие или учебные коллективы (17%).

O. V. Kryvoviaz (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),

I. K. Shcherba (<https://orcid.org/0000-0001-7090-2868>),

T. I. Voitenko (<https://orcid.org/0000-0002-5029-1091>),

L. V. Kremenska (<https://orcid.org/0000-0001-8273-9498>)

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya*

**BIOSOCIAL PORTRAIT OF A PATIENT WITH COVID-19**

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, questionnaire, biosocial portrait

**A B S T R A C T**

The world has been in a pandemic for more than a year. During this time, 155 million people worldwide fell ill, including 3,24 million people who died. In Ukraine, 2,15 million cases were recorded, including 47 thousand deaths. Establishing the biosocial characteristics of patients will make it possible to predict the probability of infection and the subsequent course of COVID-19.

The aim of the study was to establish correlations of social, biological and medical characteristics of patients with severity of COVID-19.

The study was based on information and analytical database, which contained personal data of 294 students of the Pharmacy Department of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya and members of their families who were ill with COVID-19 for the period March 2020–March 2021. The questionnaire contained 24 questions related to gender and age structure, compliance with quarantine norms, frequency of visits to public places, the size of the work or training team, the course of the disease and the presence of comorbidities, blood groups of patients with COVID-19. The study used sociological and medical-statistical methods.

According to the survey, it can be concluded that the patient with COVID-19 is in the vast majority of cases a woman (75%) with the second blood group (50%), who attends work or study groups (74%) or has family members who attend them (17%).

The patient with severe and very severe course or complications after COVID-19, according to our study, is mainly a woman over 50 years old, with second (44%) or third (31%) group of blood. She is actively attends small social groups or has members families who visit them (74% and 17%, respectively, have concomitant pathologies of the cardiovascular system (59%) or metabolic disorders (22.7%).

Students of the Pharmacy Department of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya were infected with SARS-CoV-2, are mostly boys and girls aged 19–23 (89%); they are studying in the second (19%), third (36%) and fourth (34%) course, have a second (41%) or the third (31%) blood group. Usually with mild (39%) and moderate (47%) course of coronavirus disease, socially active (74%) or have family members who frequently visit public places, work or study groups (17%).

*Електронна адреса для листування з авторами: 16124sk@gmail.com*

*(Кривов'яз О. В.)*



Г. М. МЕЛЬНИК (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>), канд. фарм. наук, докторант,  
Т. Г. ЯРНИХ (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>), д-р фарм. наук, проф.,  
І. В. ГЕРАСИМОВА (<https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>), канд. фарм. наук, доцент,  
О. А. РУХМАКОВА (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>), д-р фарм. наук, проф.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПЕСАРІЇВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ РОДОВИХ ШЛЯХІВ ПЕРЕД ПОЛОГАМИ**

**Ключові слова:** стабільність, песарії, кислота гіалуронова, фітоекстракти

G. M. MELNIK (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),  
T. G. YARNYKH (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),  
I. V. HERASYMOVA (<https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>),  
O. A. RUKHMAKOVA (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)  
*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**THE STUDY OF THE STABILITY OF PESSARIES, DESIGNED TO PREPARE THE BIRTH CANAL BEFORE CHILDBIRTH**

**Key words:** stability, pessaries, hyaluronic acid, phytoextracts

У сучасній акушерській практиці частота розривів м'яких тканин під час пологів становить 10–12% у загальній популяції вагітних жінок. Число таких родових травм на сьогодні вдається дещо знизити за рахунок широкого застосування епізеоотомії або перінеотомії під час пологів [1].

Однак варто зазначити, що навіть незначні розриви м'яких тканин у подальшому зумовлюють формування функціональної недостатності м'язів тазового дна, що призводить до опущення і випадіння тазових органів. Через 2–3 роки після травматичних пологів можуть розвинутися лейкоплакія шийки матки, нетримання сечі, зниження лібідо, аноргазмія тощо [2].

Існує безліч чинників, що сприяють подібним розривам м'яких тканин, а саме: порушення мікроекології жіночих статевих органів, кольпіт, недостатня еластичність м'яких тканин родових шляхів, неповноцінна фізична підготовка до пологів, швидке проходження голівки плода через вульварне кільце, її велика окружність, підвищена щільність і низька здатність до зміни форми, певні анатомічні особливості тазу [3].

Деякі автори вважають, що важливу роль у виникненні родових травм відіграє стан вагінальної мікрофлори, оскільки майже у половини пацієнток відбувається порушення мікроценозу піхви, яке протікає без істотних клінічних проявів і скарг [4, 5].

На сьогодні відомо, що саме від еластичності м'язів промежини залежить результат пологів [6]. Дуже важливою є правильна та раціональна підготовка родових шляхів для того, щоб значно зменшити ризики виникнення подібних розривів.

Окрім різних фізичних вправ, гінекологічного масажу та ін., спрямованих на підвищення еластичності та тонусу м'язів, необхідно застосовувати допоміжні засоби, що покликані саме на мінімізацію травматизму промежини [7, 8]. На жаль, на фармацевтичному ринку України не існує подібних ліків, наявними є лише санітарно-гігієнічні засоби, що можуть допомогти у вирішенні поставленої проблеми [9].

Саме тому створення ефективних лікарських засобів, що збільшуватимуть еластичність м'язів родових шляхів та їх супротив до травматизації, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної та медичної практики.

У попередніх роботах нами було описано результати власних досліджень щодо розробки складу і технології песаріїв (вагінальних супозиторіїв), які містять як ак-

тивні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) гіалуронову кислоту та фітокомплекс  $\text{CO}_2$ -екстрактів алое, календули і зеленого чаю.

**Метою** цієї роботи є вивчення стабільності запропонованих екстемпоральних песаріїв відповідно до вимог статті «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» [10, 11].

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження слугували зразки екстемпоральних песаріїв (вагінальних супозиторіїв) із гіалуроною кислотою та фітокомплексом  $\text{CO}_2$ -екстрактів алое, календули і зеленого чаю. Усі АФІ та допоміжні речовини відповідали вимогам ДФУ та/або відповідних специфікацій.

Песарії готували методом виливання з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин. Після приготування зразки лікарського засобу було закладено на зберігання за температури 8–15 °С у чарунковій стрічці з полівінілхлоридної плівки.

Відповідно до вимог статті «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» ДФУ 2.0 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек», контроль якості запропонованих песаріїв виконували за такими показниками: опис, однорідність, рН, середня маса, час деформації, час розпадання, температура плавлення, кислотне число, мікробіологічна чистота (МБЧ).

Крім того, для виявлення фальсифікованих зразків лікарського засобу було проведено тест на перевірку супозиторної основи. Також було здійснено біофармацевтичні дослідження з метою оцінки вивільнення АФІ фітоекстрактів календули й алое методом «дифузії в агар».

Для виконання дослідження використовували 2%-й агаровий гель, теплий розчин якого розливали у чашки Петрі. Для визначення ступеня дифузії діючих речовин як взаємодіючі з ними індикатори використовували стибію(III) хлорид і кислоту фосфорно-молібденову.

Стибію(III) хлорид слугував реактивом для якісного визначення каротиноїдів, що містяться в  $\text{CO}_2$ -екстракті календули, при їх взаємодії утворюється сине або синьо-зелене забарвлення.

Що стосується кислоти фосфорно-молібденової, то цей реактив вступає у взаємодію із токоферолами, які є біологічно-активними речовинами  $\text{CO}_2$ -екстракту алое. У результаті хімічної реакції токоферолів та вказаного реактиву утворюється зелене забарвлення.

Наведені індикатори вводили до складу агарового гелю. У чашках Петрі у сформованому агаровому гелі за допомогою циліндра діаметром 8 мм вирізали по 3 лунки, у які вміщували досліджувані зразки. Готові системи термостатували за температури 37 °С упродовж 12 год, при цьому вимірювали діаметр забарвлених зон навколо кожної лунки щогодини.

Зовнішній вигляд зразків песаріїв, їх однорідність, рН, середню масу, температуру плавлення, час повної деформації, час розпадання та значення кислотного числа визначали відповідно до вимог ДФУ.

Випробування на розпадання досліджуваних песаріїв було виконано з використанням пристрою PHARMA TEST (модель PTS 3E) для визначення розпадання супозиторіїв і песаріїв, який має перфорований кошик, що обертається під час випробування на 180 °С разом зі зразками препарату, які в ньому знаходяться. Вказаний кошик вміщували на водяну баню і підігрівали до 37 °С.

МБЧ песаріїв визначали на базі Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» у лабораторії біохімії мікроорганізмів і живих середовищ. Статистичну обробку результатів проводили згідно з вимогами ДФУ.

### Результати дослідження та обговорення

Під час оцінювання зовнішнього вигляду та однорідності досліджуваних зразків екстемпоральних песаріїв (вагінальних супозиторіїв) одразу після їх виготовлення було встановлено, що вони мають дещо жовтуватий колір та специфічний запах масла какао й екстракту зеленого чаю. На поздовжньому зрізі зразків були відсутніми вкраплення, у деяких випадках спостерігали наявність повітряного стрижня та/або лійкоподібної заглибини.

Показники рН водних розчинів зразків песаріїв знаходилися у межах від 3,80 до 4,50, що повністю відповідає нормальним значенням рН піхви жінки.

Результати визначення середньої маси, температури плавлення, часу повної деформації, часу розпадання, значення кислотного числа та деякі інші показники досліджуваних песаріїв наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

### Результати аналізу показників якості досліджуваних екстемпоральних песаріїв одразу після їх виготовлення ( $n = 5, p = 95\%$ )

| Показник                          | Вимоги   | Результати аналізу  |
|-----------------------------------|--|---|
| Опис                              | Песарії жовтуватого кольору зі специфічним запахом масла какао й екстракту зеленого чаю  | Песарії жовтуватого кольору зі специфічним запахом масла какао й екстракту зеленого чаю |
| Однорідність                      | Мають бути однорідними, дозволяється наявність повітряного стрижня та/або лійкоподібної заглибини  | Відповідає  |
| Середня маса, г                   | 2,45–2,70  | $2,58 \pm 0,06$   |
| рН                                | 3,80–4,50  | $4,10 \pm 0,05$   |
| Температура плавлення             | $36,0 \pm 1,0$ °C  | $35,7 \pm 0,5$ °C   |
| Час повної деформації             | не більше 15 хв  | 8 хв  |
| Час розпадання                    | не більше 30 хв  | 10 хв   |
| Кислотне число, мг КОН/г          | не більше 0,3  | $0,24 \pm 0,1$  |
| МБЧ:<br>• бактерії, гриби в 1,0 г | не більше $10^2$ ТАМС та $10^1$ ТУМС<br>Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> в 1,0 г | Відповідає  |

Як впливає з даних табл. 1, під час вивчення часу розпадання зразків песаріїв вже через 10 хв вони розділилися – розплавлені жирові компоненти зібралися на поверхні води, а розчинні компоненти розчинилися. Таким чином, зразки досліджуваних екстемпоральних песаріїв витримують випробування на розпадання та відповідають вимогам ДФУ, згідно з якими песарії на жировій основі мають розпадатися не пізніше, ніж за 30 хв.

За іншими показниками якості, такими як середня маса, температура плавлення, час повної деформації, кислотне число та МБЧ досліджуваний лікарський засіб також повністю задовольняє вимоги ДФУ 2.0 і Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015.

Під час проведення тесту на перевірку супозиторної основи (відмінність гідрофільної основи від гідрофобної) гідрофобність обраної основи (суміші масла какао із

емульсійним воском (95:5)) визначали шляхом змішування песаріїв із водою – основа не має розчинятися (змішуватися) із водою.

У процесі здійснення біофармацевтичних досліджень за одержаними даними діаметра забарвленої зони будували діаграму ступеня вивільнення каротиноїдів і токоферолів із досліджуваних зразків. Одержані діаграми подано на рис. 1.

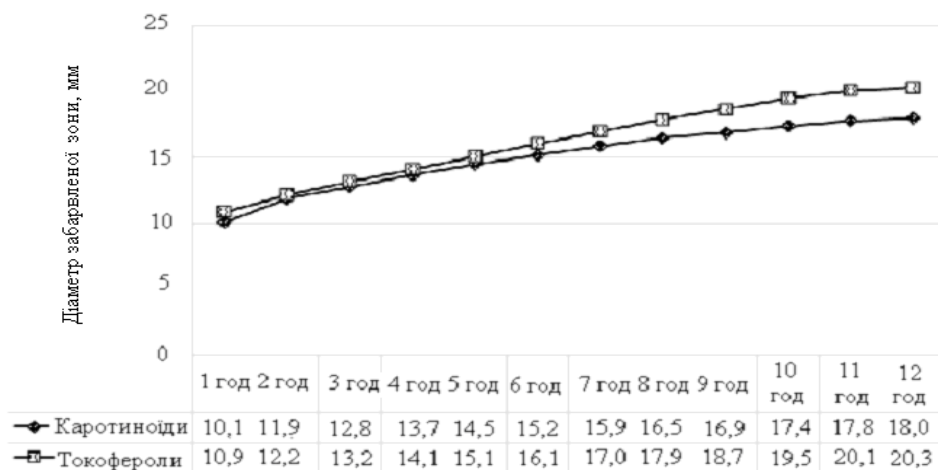


Рис. 1. Ступінь вивільнення біологічно активних речовин (каротиноїдів і токоферолів) із досліджуваних песаріїв

Як видно з даних діаграми, ступінь вивільнення токоферолів дещо переважає той самий показник стосовно каротиноїдів. Після 9-ї години випробувань ступінь вивільнення біологічно активних сполук майже не змінюється.

Зразки досліджуваного лікарського засобу також було проаналізовано за наведеними вище показниками якості й у процесі їх зберігання за температури від 8 °С до 15 °С. Термін зберігання екстемпоральних песаріїв становив 10 діб.

Результати аналізу наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Результати аналізу показників якості досліджуваних екстемпоральних песаріїв у процесі їх зберігання (n = 5, p = 95%)**

| Показник                          | Вимоги   | Результати аналізу після 10 діб зберігання  |
|-----------------------------------|--|---|
| Опис                              | Песарії жовтуватого кольору зі специфічним запахом масла какао й екстракту зеленого чаю  | Песарії жовтуватого кольору зі специфічним запахом масла какао й екстракту зеленого чаю |
| Однорідність                      | Мають бути однорідними, дозволяється наявність повітряного стрижня та/або лійкоподібної заглибини  | Відповідає  |
| Середня маса, г                   | 2,45–2,70  | 2,58 ± 0,06   |
| pH                                | 3,80–4,50  | 3,95 ± 0,05   |
| Температура плавлення             | 36,0 ± 1,0 °С  | 35,4 ± 0,5 °С   |
| Час повної деформації             | не більше 15 хв  | 8 хв  |
| Час розпадання                    | не більше 30 хв  | 10 хв   |
| Кислотне число, мг КОН/г          | не більше 0,3  | 0,27 ± 0,1  |
| МБЧ:<br>• бактерії, гриби в 1,0 г | не більше 10 <sup>2</sup> ТАМС та 10 <sup>1</sup> ТУМС<br>Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> в 1,0 г | Відповідає  |

Як випливає з табл. 2, досліджувані зразки песаріїв за своїми показниками якості після 10 діб зберігання за температури 8–15 °С також повністю відповідають існуючим вимогам до досліджуваної лікарської форми.

Результати біофармацевтичних досліджень зразків препарату після його зберігання наведено на рис. 2.

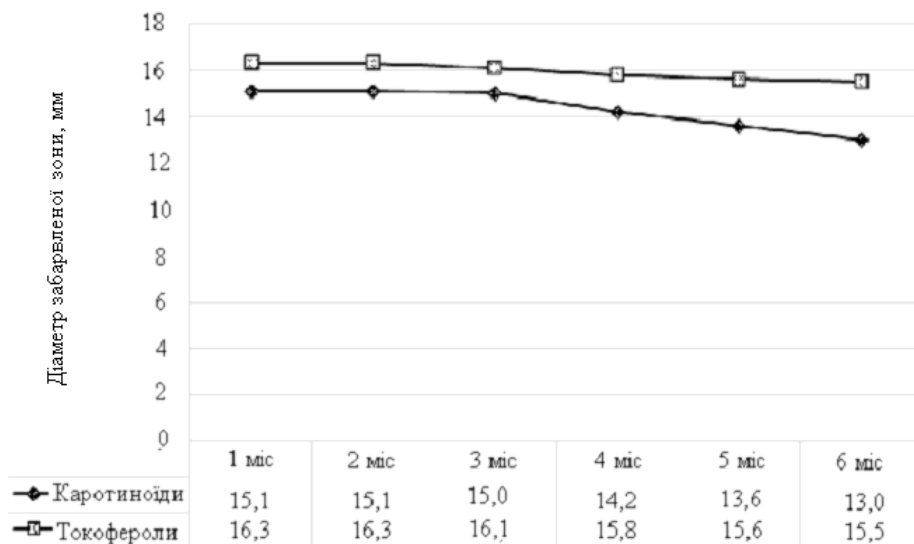


Рис. 2. Ступінь вивільнення біологічно активних речовин (каротиноїдів і токоферолів) із песаріїв під час зберігання

Як видно з рис. 2., після зберігання зразків упродовж 10 діб ступінь вивільнення каротиноїдів та токоферолів майже не змінився.

Таким чином, виконані дослідження дали змогу підтвердити стабільність запропонованих екстемпоральних песаріїв упродовж визначеного терміну придатності та відповідність їхніх показників якості вимогам статті «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».

## Висновки

1. Здійснено вивчення стабільності екстемпоральних песаріїв (вагінальних супозиторіїв) із вмістом гіалуронової кислоти та фітокомплексу CO<sub>2</sub>-екстрактів алое, календули і зеленого чаю, призначених для підготовки родових шляхів перед пологами.

2. Вивчено основні показники якості песаріїв (опис, однорідність, рН, середня маса, час деформації, час розпадання, температура плавлення, кислотне число, мікробіологічна чистота) одразу після їх виготовлення та у процесі зберігання. Для виявлення фальсифікованих зразків лікарського засобу виконано тест на перевірку супозиторної основи. Здійснено біофармацевтичні дослідження з метою оцінки вивільнення АФІ фітоекстрактів календули й алое методом «дифузії в агар».

3. Показано, що зразки досліджуваних песаріїв повністю задовольняють вимоги статті «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».



## Список використаної літератури

1. Борщева А. А., Перцева Г. М., Алексеева Н. А. Эпизиотомия как одна из проблем современной перинеологии // Мед. вестн. Юга России – 2019. – № 10 (4). – С. 43–50. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50>
2. Abells D., Kirkham Y. A., Ornstein M. P. Review of gynecologic and reproductive care for women with developmental disabilities // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2016. – V. 28, N 5. – P. 350–358. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000299>
3. Rubenstein E., Ehrenthal D., Mallinson D. et al. Pregnancy complications and maternal birth outcomes in women with intellectual and developmental disabilities in Wisconsin Medicaid // PLoS One. – 2020. – V. 27. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241298>
4. Acosta C. D., Bhattacharya S., Tuffnell D. et al. Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study // BJOG. – 2012. – V. 119, N 4. – P. 474–483. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03239>
5. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. – Geneva: World Health Organization, 2015. Available from: [www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/peripartum-infections-guidelines](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines)
6. Harvey M. A. Pelvic floor exercises during and after pregnancy: a systematic review of their role in preventing pelvic floor dysfunction // J. Obstet. Gynecol. Can. – 2013. – V. 25, N 6. – P. 487–498. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30310-3](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30310-3)
7. Обоскалова Т. А., Глухов Е. Ю., Коновалов В. И., Асланова С. С. Лечение послеродовых язв промежности растворами антисептиков, кавитированными ультразвуком // Уральский мед. журн. – 2018. – № 5 (160). – С. 7–13. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.04.062>
8. Bonet M., Ota E., Chibueze C. E., Oladapo O. T. Routine antibiotic prophylaxis after normal vaginal birth for reducing maternal infectious morbidity // Cochrane Database of Systematic Rev. – 2017. – Issue 11. – Art. No.: CD012137. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012137.pub2>
9. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Оцінка доступності допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі // Фармац. журнал. – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 49–59. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.05>
10. Державна фармакопея України: Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2 вид. – Харків: PIPEГ, 2014. – С. 716–723.
11. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Пасічник М. Ф. та ін. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Київ: МОЗ України, 2016. – 127 с. (наказ МОЗ України № 398 від 1 липня 2015 р.).

## References

1. Borscheva A. A., Pertseva G. M., Alekseeva N. A. Epiziotomiya kak odna iz problem sovremennoy perineologii // Med. vestn. Yuga Rossii – 2019. – № 10 (4). – С. 43–50. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50>
2. Abells D., Kirkham Y. A., Ornstein M. P. Review of gynecologic and reproductive care for women with developmental disabilities // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2016. – V. 28, N 5. – P. 350–358. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000299>
3. Rubenstein E., Ehrenthal D., Mallinson D. et al. Pregnancy complications and maternal birth outcomes in women with intellectual and developmental disabilities in Wisconsin Medicaid // PLoS One. – 2020. – V. 27. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241298>
4. Acosta C. D., Bhattacharya S., Tuffnell D. et al. Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study // BJOG. – 2012. – V. 119, N 4. – P. 474–483. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03239>
5. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. – Geneva: World Health Organization, 2015. Available from: [www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/peripartum-infections-guidelines](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines)
6. Harvey M. A. Pelvic floor exercises during and after pregnancy: a systematic review of their role in preventing pelvic floor dysfunction // J. Obstet. Gynecol. Can. – 2013. – V. 25, N 6. – P. 487–498. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30310-3](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30310-3)
7. Oboskalova T. A., Gluhov E. Yu., Kononov V. I., Aslanova S. S. Lechenie poslerodovyyh yavzv promezhnosti rastvorami antiseptikov, kavitirovannyimi ultrazvukom // Uralskiy med. zhurn. – 2018. – № 5 (160). – С. 7–13. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.04.062>
8. Bonet M., Ota E., Chibueze C. E., Oladapo O. T. Routine antibiotic prophylaxis after normal vaginal birth for reducing maternal infectious morbidity // Cochrane Database of Systematic Rev. – 2017. – Issue 11. – Art. No.: CD012137. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012137.pub2>
9. Zaliska O. M., Stasiv Kh.-O. Ya., Maksymovych N. M. Otsinka dostupnosti dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini ta sviti // Farmats. zhurn. – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 49–59. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.05>
10. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: Supozytorii ta pesarii, vyhotovleni v aptekakh / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 2 vyd. – Kharkiv: RIREH, 2014. – С. 716–723.
11. Tykhonov O. I., Yarnykh T. H., Pasichnyk M. F. ta in. Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek. ST-N MOZU 42-4.6:2015. – Kyiv: MOZ Ukrainy, 2016. – 127 s. (nakaz MOZ Ukrainy № 398 vid 1 lypnia 2015 r.).

Надійшла до редакції 1 квітня 2021 р.  
Прийнято до друку 21 квітня 2021 р.

Г. М. Мельник (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),  
Т. Г. Ярних (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),  
І. В. Герасимова (<https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>),  
О. А. Рухмакова (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПЕСАРІЇВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ РОДОВИХ ШЛЯХІВ ПЕРЕД ПОЛОГАМИ

**Ключові слова:** стабільність, песарії, кислота гіалуринона, фітоекстракти

### А Н О Т А Ц І Я

Актуальною проблемою акушерства і гінекології є профілактика розривів м'яких тканин під час пологів. Окрім різних фізичних вправ, спрямованих на підвищення еластичності та тонуусу м'язів, необхідно застосовувати допоміжні засоби, що покликані саме на мінімізацію травматизму промежини. З цією метою було створено песарії із гіалуриновою кислотою та фітокомплексом CO<sub>2</sub>-екстрактів алое, календули і зеленого чаю.

Мета – вивчення стабільності запропонованих екстемпоральних песаріїв відповідно до вимог статті «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» Державної фармакопеї України 2.0 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».

Контроль якості песаріїв здійснювали за такими показниками: опис, однорідність, рН, середня маса, час деформації, час розпадання, температура плавлення, кислотне число, мікробіологічна чистота. Для виявлення фальсифікованих зразків виконано тест на перевірку основи. Також здійснено біофармацевтичні дослідження з метою оцінки вивільнення АФІ фітоекстрактів календули й алое методом «дифузії в агар».

Під час оцінювання зовнішнього вигляду та однорідності песаріїв було встановлено, що вони мають жовтуватий колір і специфічний запах масла какао й екстракту зеленого чаю. На поздовжньому зрізі були відсутніми крапління. Показники рН знаходилися у межах від 3,80 до 4,50, що відповідає нормальним значенням рН піхви жінки. За іншими показниками якості, такими як середня маса, температура плавлення, час повної деформації, час розпадання, кислотне число та мікробіологічна чистота досліджуваній засіб також повністю задовольняє вимоги ДФУ 2.0 і Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Для виявлення фальсифікованих зразків виконано тест на перевірку основи. Здійснено біофармацевтичні дослідження з метою оцінки вивільнення АФІ фітоекстрактів календули й алое методом «дифузії в агар». Дослідження зроблено одразу після виготовлення песаріїв і у процесі їх зберігання.

Виконано вивчення стабільності екстемпоральних песаріїв зі вмістом гіалуринової кислоти та фітокомплексу CO<sub>2</sub>-екстрактів алое, календули і зеленого чаю, призначених для підготовки родових шляхів перед пологами. Вивчено основні показники якості песаріїв одразу після їх виготовлення та у процесі зберігання. Показано, що зразки досліджуваних песаріїв повністю задовольняють вимоги статті «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» Державної фармакопеї України 2.0 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».

Г. М. Мельник (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),  
Т. Г. Ярних (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),  
І. В. Герасимова (<https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>),  
О. А. Рухмакова (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

*Національний фармацевтичний університет, г. Харьков*

## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ПЕССАРИЕВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ РОДОВЫХ ПУТЕЙ ПЕРЕД РОДАМИ

**Ключевые слова:** стабильность, пессарии, кислота гиалуриновая, фитоекстракты

### А Н Н О Т А Ц І Я

Актуальной проблемой акушерства и гинекологии является профилактика разрывов мягких тканей во время родов. Кроме различных физических упражнений, направленных на повышение эластичности и тонуса мышц, необходимо применять вспомогательные средства, направленные именно на минимизацию травматизма промежности. С этой целью были созданы пессарии с гиалуриновой кислотой и фитоконплексом CO<sub>2</sub>-экстрактов алоэ, календулы и зеленого чая.

Цель – изучение стабильности предложенных экстемпоральных пессариев в соответствии с требованиями статьи «Суппозитории и пессарии, изготовленные в аптеках» Государственной фармакопеи Украины 2.0 и стандарта СТ-Н МЗУ 42-4.5:2015 «Требования к изготовлению нестерильных лекарственных средств в условиях аптек».

Контроль качества пессариев осуществляли по следующим показателям: описание, однородность, рН, средняя масса, время деформации, время распадаемости, температура плавления, кислотное число, микробиологическая чистота. Для выявления фальсифицированных образцов проведен тест на проверку основы. Также осуществлены биофармацевтические исследования для оценки высвобождения АФИ фитоекстрактов календулы и алоэ методом «диффузии в агар».

При оценке внешнего вида и однородности пессариев было установлено, что они имеют желтоватый цвет и специфический запах масла какао и экстракта зеленого чая. На продольном срезе отсутствовали крапління. Показатели рН находились в пределах от 3,80 до 4,50, что соответствует нормальным значениям рН влагалища женщины. По другим показателям качества, таким как средняя масса, температура

плавления, время полной деформации, время распадаемости, кислотное число и микробиологическая чистота исследуемое средство также полностью удовлетворяет требования ГФУ 2.0 и стандарта СТ-Н МЗУ 42-4.5:2015. Для выявления фальсифицированных образцов проведен тест на проверку основы. Осуществлены биофармацевтические исследования для оценки высвобождения АФИ фитоэкстрактов календулы и алоэ методом «диффузии в агар». Исследования выполнены сразу после изготовления пессариев и в процессе их хранения.

Проведено изучение стабильности экстенпоральных пессариев с содержанием гиалуроновой кислоты и фитокомплекса CO<sub>2</sub>-экстрактов алоэ, календулы и зеленого чая, предназначенных для подготовки родовых путей перед родами. Изучены основные показатели качества пессариев сразу после их изготовления и в процессе хранения. Показано, что образцы исследуемых пессариев полностью удовлетворяют требования статьи «Суппозитории и пессарии, изготовленные в аптеках» Государственной фармакопеи Украины 2.0 и стандарта СТ-Н МЗУ 42-4.5:2015 «Требования к изготовлению нестерильных лекарственных средств в условиях аптек».

G. M. Melnik (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),

T. G. Yarnykh (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),

I. V. Herasymova (<https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>),

O. A. Rukhmakova (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### THE STUDY OF THE STABILITY OF PESSARIES, DESIGNED TO PREPARE THE BIRTH CANAL BEFORE CHILDBIRTH

**Key words:** stability, pessaries, hyaluronic acid, phytoextracts

#### A B S T R A C T

An urgent problem in obstetrics and gynecology is the prevention of soft tissue ruptures during childbirth. In addition to various physical exercises aimed at increasing elasticity and muscle tone, it is necessary to use aids designed to minimize perineal injuries. For this purpose, pessaries with hyaluronic acid and phytocomplex of CO<sub>2</sub>-extracts of aloe, calendula and green tea were created.

The aim of the work – study of the stability of the proposed extemporaneous pessaries in accordance with the requirements of the article «Suppositories and pessaries manufactured in pharmacies» of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) 2.0 and Guidelines ST-N MPH 42-4.5:2015 «Requirements for the manufacture of non-sterile drugs in pharmacies».

Quality control of pessaries was carried out on the following indicators: description, homogeneity, pH, average weight, time of deformation, decay time, melting point, acid number, microbiological purity. To detect falsified samples, a test was performed to check the base. Biopharmaceutical studies were also performed to evaluate the release of API of phytoextracts of calendula and aloe by the method of «diffusion into agar».

When assessing the appearance and homogeneity of pessaries, it was found that they have a yellowish color and a specific odor of cocoa butter and green tea extract. There were no patches on the longitudinal section. The pH values ranged from 3.80 to 4.50, which corresponds to the normal pH value of a woman's vagina. According to other quality indicators, such as average weight, melting point, time of complete deformation, decay time, acid number and microbiological purity, the investigated drug also fully satisfies the requirements of SPU 2.0 and Guidelines ST-N 42-4.5:2015. To detect falsified samples, a test was performed to check the base. Biopharmaceutical studies were performed to evaluate the release of API of phytoextracts of calendula and aloe by the method of «diffusion into agar». The research was conducted immediately after the manufacture of pessaries and in the process of their storage.

The stability of extemporaneous pessaries containing hyaluronic acid and phytocomplex of CO<sub>2</sub>-extracts of aloe, calendula and green tea, intended for the preparation of the birth canal before childbirth, was studied. The main quality indicators of pessaries immediately after their manufacture and during storage have been studied. It is shown that the samples of studied pessaries fully meet the requirements of the article «Suppositories and pessaries manufactured in pharmacies» of the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0 and Guidelines ST-N MPH 42-4.5:2015 «Requirements for the manufacture of non-sterile drugs in pharmacies».

*Електронна адреса для листування з авторами:*

*[rukhmakovaolga@gmail.com](mailto:rukhmakovaolga@gmail.com) (Рухмакова О. А.),*

*[iryna\\_herasymova@ukr.net](mailto:iryna_herasymova@ukr.net) (Герасимова І. В.)*

A. M. ФІЛІПСЬКА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5759-1521>), здобувач,  
I. O. ВЛАСЕНКО <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>), канд. фарм. наук, доцент, здобувач,  
H. I. ГУДЗЬ <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>), д-р фарм. наук, доцент

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

**АСПЕКТИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА КОНЦЕНТРАТІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ**

**Ключові слова:** кислотні концентрати для гемодіалізу, промислове виробництво, екологічні ризики, фармацевтичні відходи

A. M. FILIPSKA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5759-1521>),  
I. O. VLASENKO <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),  
N. I. HUDZ <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>)

**ASPECTS OF THE INDUSTRIAL MANUFACTURE OF CONCENTRATES FOR HAEMODIALYSIS**

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine

**Key words:** acid concentrates for hemodialysis, industrial manufacture, environmental risks, pharmaceutical wastes

Проблема хронічної хвороби нирок (ХХН) із медичної, соціальної та організаційної точок зору зумовлена високою летальністю, інвалідизацією пацієнтів і складністю технічного забезпечення сучасними методами лікування пацієнтів із цією патологією. На пізніх стадіях ХХН застосовують замісну ниркову терапію, основною різновидністю якої є гемодіаліз (ГД), унаслідок якого відбувається видалення з організму токсичних продуктів обміну речовин і нормалізація порушень водного й електролітного балансів [1].

Для ГД використовують багатокомпонентні розчини, склад яких близький до складу плазми крові людини. Оскільки розчини для ГД використовують у значних об'ємах, їх зазвичай виробляють у формі кислотних концентратів, які безпосередньо перед процедурою ГД розводять водою спеціальної очистки з подальшим додаванням 8,4%-го розчину натрію гідрокарбонату [2].

Фармацевтичний ринок України концентратів для ГД в основному є імпортозалежним [3], тому їх виробництво є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

Розробленню промислової технології рідких кислотних концентратів для ГД передує ретельне опрацювання технології лабораторних і дослідно-промислових серій. Це дає змогу зібрати достатню кількість теоретичних та експериментальних даних щодо обґрунтування підготовки сировини, послідовності введення компонентів на стадії приготування концентрату, підбору умов розчинення активних речовин, перемішування й фільтрування концентрату, а отже, детальніше спрогнозувати виробничий процес і його критичні точки й показники, опрацювати технологічну документацію для дослідно-промислових і промислових серій тощо.

Опрацювання трансферу в промислове виробництво і відповідно розроблення промислової технології рідких кислотних концентратів передбачає масштабування технологічного процесу, організацію міжопераційного контролю, встановлення критичних точок технологічного процесу, а також визначення класів чистоти приміщень для виробництва концентратів і ризиків, у тому числі екологічних.

© Колектив авторів, 2021

ГД здійснюють за допомогою апаратів (діалізаторів) із використанням діалізного розчину, що містить електроліти і, як правило, активну речовину з буферними властивостями, а інколи додатково глюкозу. Цей розчин призначений для обміну речовинами з кров'ю під час ГД [2]. Бікарбонатний діалізний розчин одержують із концентрату кислотного, води очищеної і натрію гідрокарбонату. Кислотний (кислотовмісний) концентрат (*acid concentrate*) або А-концентрат (*A-concentrate*) – підкислена концентрована суміш солей, яка після розведення водою для діалізу й додавання бікарбонатного концентрату формує діалізний розчин для ГД. Кислотні концентрати вміщують натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид і магнію хлорид. Для створення необхідного значення рН концентрату зазвичай додають оцтову кислоту [4].

**Метою** цієї роботи є опрацювання підходів до розроблення технології промислового виробництва кислотних концентратів, визначення ризиків у технологічному процесі й контролі якості, а також аналіз головних екологічних ризиків і розроблення методів їх зниження.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була нормативно-технічна документація стосовно вимог до концентратів для ГД, характеристика профілю небезпеки кислотних концентратів як джерела фармацевтичних відходів (ФВ) і узагальнення інформації про ФВ виробництва кислотних концентратів. Використовували результати власних експериментальних досліджень щодо розроблення концентратів, склад яких наведено в табл. 1 [5].

Т а б л и ц я 1

Склад досліджуваних концентратів

| Компонент                        | Концентрація, ммоль/л |         |
|----------------------------------|-----------------------|---------|
|                                  | Склад 1               | Склад 2 |
| Na <sup>+</sup>                  | 3 605,0               | 3 605,0 |
| K <sup>+</sup>                   | 70,0                  | 70,0    |
| Mg <sup>2+</sup>                 | 17,5                  | 17,5    |
| Ca <sup>2+</sup>                 | 52,5                  | 43,8    |
| CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> | 105,0                 | 105,0   |
| Cl <sup>-</sup>                  | 3 815,0               | 3 797,6 |
| Глюкоза                          | –                     | 194,4   |
| Вода очищена                     | до 1 л                |         |

Для аналізу нормативно-технічної документації застосовували системно-оглядовий метод дослідження й контент-аналіз.

### Результати дослідження та обговорення

Для промислового виробництва усі складові (виробничі приміщення відповідних класів чистоти, обладнання, якість води, активних речовин тощо) необхідно підбрати з урахуванням головної особливості кислотних концентратів для ГД – великих об'ємів використання: за один сеанс для пацієнта використовують близько 150 л діалізної рідини, що відповідає 5 л кислотного концентрату, за тиждень – до 600 л, а за рік – 18–36 тис. л [6–8].

На нашу думку, концентрати для ГД можна віднести до граничної категорії фармацевтичних продуктів, яка знаходиться між стерильними і нестерильними продуктами. Це твердження передусім базується на положеннях монографії Європейської



фармакопеї стосовно мікробіологічної чистоти концентратів: або стерильні, або повинні мати якомога нижчий рівень мікробіологічного забруднення [2]. Також концентрати ми розглядаємо як проміжну категорію між лікарськими засобами (ЛЗ) і медичними виробами. Як ЛЗ концентрати після відповідного розведення контактують із кров'ю пацієнта через напівпроникну мембрану.

Значна кількість бактерій у гемодіалізному розчині створює ризик бактеріємії або ендотоксемії для пацієнтів на ГД у зв'язку з можливим проходженням бактеріальних ендотоксинів через мембрану або через трансмембранну стимуляцію макрофагів і подальшу продукцію цитокінів, спровоковану ендотоксином або бактеріями [6]. Вищі концентрації бактеріальних ендотоксинів можуть спричинити пірогенну реакцію. За низького рівня пірогени стимулюють вивільнення прозапальних цитокінів із моноцитів. Видалення бактеріальних продуктів із діалізного розчину зменшить навантаження на систему імунного захисту пацієнта. Межу вмісту ендотоксинів було визнано істотним критерієм якості води і діалізного розчину. Цю межу було визначено в ISO 23500-5:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies», оскільки кінцевий діалізний розчин має найбільший вплив на пацієнта і є комбінацією багатьох чинників, таких як мікробіологічна чистота концентрату, води і чистоти апаратів для діалізу й будь-яких відповідних систем розподілу [4, 8].

Незважаючи на те, що частота виявлення підвищеного рівня алюмінію в багатьох діалізних установах надзвичайно низька і суттєво знизилася, зокрема завдяки удосконаленню технологій очищення води, інтоксикація алюмінієм продовжує залишатися клінічним занепокоєнням, оскільки така інтоксикація може призвести до серйозних захворювань [9]. Також дослідження показують, що високий рівень алюмінію в сироватці пацієнтів на ГД є однією з головних причин смерті [10].

Тому для виготовлення концентратів необхідно використовувати активні і допоміжні речовини фармакопейної якості, які додатково контролюють передусім за вмістом алюмінію, а також із відповідним показником «мікробіологічна чистота» [4, 11]. Критерії прийнятності для нестерильних субстанцій для фармацевтичного застосування базуються на загальному числі аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і загальному числі дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) і становлять  $10^2$  та  $10^3$  КУО/г відповідно [11].

Достатньо жорсткі вимоги до якості води мають бути дотримані, щоб забезпечити впевненість у тому, що вода, яку використовують для підготовки концентратів, не вносить суттєвого додаткового внеску до рівня хімічного забруднення концентратів [4].

У настанові «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013» і Державній фармакопеї України (ДФУ) наведено показники якості, які необхідно контролювати для випадків, коли активні речовини призначено для виробництва розчинів для діалізу [12, 13]. Не вказано, який вид діалізу (перитонеальний діаліз, ГД, гемофільтрація чи гемодіафільтрація), хоча вони мають принципову відмінність у медичному застосуванні: розчини для ПД є стерильними, які вводять інтраперитонеально, розчини для гемофільтрації і гемодіафільтрації вводять внутрішньовенно, а розчини для ГД контактують із кров'ю пацієнта через напівпроникну мембрану.

У табл. 2 подано узагальнену інформацію щодо критичних показників якості для води різних категорій, які необхідно враховувати під час підготовки води, що буде використана як розчинник в остаточній рецептурі рідких концентратів для ГД [2, 8, 12–14].

## Вимоги до води різної якості й призначення

| Нормативні документи   |  |   |  |   |   |
|--|--|---|--|---|---|
|  | Монографія ДФУ «Вода очищена» (вода очищена <i>in bulk</i> )   | Монографія ДФУ «Вода високоочищена»   | Монографія ДФУ «Вода для ін'єкцій» (вода для ін'єкцій <i>in bulk</i> ) | Монографія ЄФ «Вода для розведення концентратів для ГД»   | ISO 23500-3:2019  |
| Способи одержання води   |  |   |  |   |   |
|  | З води питної дистиляцією, іонним обміном, зворотним осмосом або будь-яким іншим підходящим способом | З води питної методом подвійного зворотного осмосу спільно з іншими підходящими методами, наприклад, ультрафільтрацією і деіонізацією | З води питної або із води очищеної шляхом дистиляції                   | З води питної дистиляцією, зворотним осмосом, іонним обміном, або будь-яким іншим підходящим способом | Нанофільтрація, зворотний осмос, абсорбція активованим вугіллям |
| Показники якості води  |  |   |  |   |   |
| Вміст ендотоксинів   | < 0,25 МО/мл, якщо без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів                      | < 0,25 МО/мл  |  |   |   |
| Мікробіологічна чистота  | 100 КУО/мл   | 10 КУО/100 мл   | 10 КУО/100 мл  | 100 КУО/г   | < 100 КУО/мл  |
| Загальний органічний вуглець   | ≤ 0,5 мг/л   | ≤ 0,5 мг/л  | ≤ 0,5 мг/л   | –   | –   |
| Питома електропровідність,   | Субстанція має витримувати випробування згідно з методикою   |   |  | –   | –   |
| Важкі метали   | ≤ 0,00001% (0,1 ppm)   | –   | –  | ≤ 0,1 ppm (0,1 мг/л)  | –   |
| Загальний хлор   | –  | –   | –  | 0,1 ppm (0,1 мг/л)  | ≤ 0,1 мг/л  |
| Нітрати (у перерахунку на азот)  | –  | ≤ 0,00002% (0,2 ppm)  | ≤ 0,00002% (0,2 ppm)   | ≤ 2 ppm (2 мг/л)  | ≤ 2 мг/л  |
| Сульфати   | –  | –   | –  | ≤ 50 ppm (50 мг/л)  | ≤ 100 мг/л  |
| Хлориди  | –  | –   | –  | ≤ 50 ppm (50 мг/л)  | –   |
| Фториди  | –  | –   | –  | –   | ≤ 0,2 мг/л  |
| Аміак  | –  | –   | –  | ≤ 0,2 ppm (0,2 мг/л)  | –   |
| Цинк   | –  | –   | –  | ≤ 0,1 ppm (0,1 мг/л)  | ≤ 0,1 мг/л  |
| Алюміній (якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу) | ≤ 0,000001% (10 ppb)   | ≤ 0,000001% (10 ppb)  | ≤ 0,000001% (10 ppb)   | ≤ 10 мкг/л  | ≤ 0,01 мг/л   |
| Кальцій  | –  | –   | –  | ≤ 2 ppm (2 мг/л)  | ≤ 2 мг/л (0,05 ммоль/л)   |
| Магній   | –  | –   | –  | ≤ 2 ppm (2 мг/л)  | ≤ 4 мг/л (0,15 ммоль/л)   |
| Калій  | –  | –   | –  | ≤ 2 ppm (2 мг/л)  | ≤ 8 мг/л (0,2 ммоль/л)  |
| Натрій   | –  | –   | –  | ≤ 50 ppm (50 мг/л)  | ≤ 70 мг/л (3 ммоль/л)   |
| Мідь   | –  | –   | –  | –   | ≤ 0,1 мг/л  |
| Стибій   | –  | –   | –  | –   | ≤ 0,006 мг/л  |
| Арсен  | –  | –   | –  | –   | ≤ 0,005 мг/л  |
| Барій  | –  | –   | –  | –   | ≤ 0,1 мг/л  |

| Показники якості води |   |   |   |                             |               |
|-----------------------|---|---|---|-----------------------------|---------------|
| Берилій               | – | – | – | –                           | ≤ 0,0004      |
| Кадмій                | – | – | – | –                           | ≤ 0,001 мг/л  |
| Хром                  | – | – | – | –                           | ≤ 0,014 мг/л  |
| Ртуть                 | – | – | – | ≤ 0,001 ppm<br>(0,001 мг/л) | ≤ 0,0002 мг/л |
| Селен                 | – | – | – | –                           | ≤ 0,09 мг/л   |
| Срібло                | – | – | – | –                           | ≤ 0,005 мг/л  |

Таким чином, вода для приготування концентратів має відповідати ще і низці показників Європейської фармакопеї та ISO 23500-3, окрім вимог ДФУ. Однак, варто зауважити, що вимоги Європейської фармакопеї стосовно деяких показників (вмісту магнію, калію, натрію, ртуті) є жорсткішими. Загалом можна зробити висновок, що відносно якості води є розбіжності в нормативно-технічних документах. Окрім цього, показники якості визначаються категорією обраної води для виробництва концентратів для ГД. Відповідно до ДФУ вміст мікроорганізмів подано як підхожу межу, що вимагає вживання заходів, а в ISO зазначено, що за умови досягнення 50% від максимально допустимого рівня мікроорганізмів або бактеріальних ендотоксинів у воді необхідно здійснювати коригувальні дії [8, 12].

Відповідно до чинних нормативних документів немає вимоги випробовувати кислотні концентрати на ріст бактерій [2, 4, 7]. Це можна пояснити тим, що рідкі кислотні концентрати через високу осмолярність і низьке значення показника рН є несприятливим середовищем для життєдіяльності більшості мікроорганізмів [5, 15]. Водночас відомо багато мікроорганізмів-екстремофілів, які потребують або можуть пристосуватися до специфічних умов: ацидофіли – до кислого значення рН (0–5), галофіли – до концентрації солей до 30%, осмофіли – до високого осмотичного тиску. Високий осмотичний тиск середовища не перешкоджає росту багатьох цвілевих грибів родів *Aspergillus* і *Penicillium*, а також деяких видів дріжджів [15]. Тому одним із наших досліджень було вивчення виживання мікроорганізмів у кислотних концентратах, величина рН яких є близько 3,0. На основі результатів виконаних досліджень встановлено, що кислотний концентрат відповідає критерію А лише щодо оцінки протибактеріальної активності, а у разі оцінки протигрибкової активності – за критерієм Б, оскільки на 7 добу величина lg зменшення мікроорганізмів становила 1,63 за вимоги 2. Тому для гарантії належної якості діалізного розчину необхідно забезпечити високий рівень організації виробництва концентратів для ГД [16].

Незважаючи на те, що відповідно до нормативних документів концентрати для ГД можуть бути не стерильними, вищевикладена інформація обґрунтовує необхідність виготовляти ці концентрати у класифікованих виробничих приміщеннях.

Відповідно до обов'язкового додатку 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» настанови з Належної виробничої практики продукцію, що не підлягає кінцевій стерилізації, необхідно готувати й фасувати в приміщенні класу А для асептичних умов, або готувати в приміщенні класу С за наявності ультрафільтрації. Роботи з пакувальними матеріалами після миття необхідно здійснювати у приміщенні класу D [17]. Отже, ультрафільтрація дає змогу понизити клас чистоти повітря у виробничому приміщенні.

На сьогодні в усьому світі помітна тенденція до обмеження об'єму приміщень з очищеним повітрям. Зменшення об'єму очищення не тільки підвищує якість обробленого повітря, але є найбільш доцільним з економічної точки зору. Оскільки оптимальною формою випуску концентратів для ГД є полімерні каністри об'ємом 5 л, це унеможливує їх стерилізацію фізичними чи хімічними методами. Водночас за-

стосування ультрафільтрів із розміром пор 0,22 мкм (стерилізуюча фільтрація) дасть змогу готувати концентрати у виробничих приміщеннях класу С повітряного середовища, що забезпечить достатньо низький рівень ризику контамінації частками і мікроорганізмами, який підходить для фільтрації та стерилізації [17]. Концентрати фільтрують і фасують у приміщенні класу А. Перед стерилізуючою фільтрацією (ультратонкою), після приготування розчину доцільно здійснити попереднє (тонке) фільтрування з метою збільшення тривалості функціонування стерилізуючих фільтрів.

Стерилізація ультратонким фільтруванням дає змогу очистити розчини від будь-яких механічних частинок і мікроорганізмів, а для термолабільних засобів цей метод залишається єдиною можливим методом стерилізації. Для такого фільтрування використовують установки, до складу яких входять ємкість із розчином, тримач мембранного фільтра, ємкість для фільтрату і джерело надлишкового тиску. Якість фільтрування оцінюють мікробіологічним методом, а саме прямим посівом проби фільтрату на поживні середовища [18]. Вважаємо, що ультратонка фільтрація поряд з асептичними умовами виготовлення (виробництво в класифікованих приміщеннях) дасть змогу одержувати кислотні концентрати щонайменше з низьким рівнем мікробіологічного забруднення.

Полімерні контейнери й закупорювальні елементи перед наповненням необхідно готувати у навколишньому середовищі класу D і на кінцевому етапі підготовки промивати водою такої самої якості, що й для приготування концентратів.

Газову стерилізацію контейнерів застосовувати недоцільно, зважаючи на значну токсичність цього методу і необхідність тривалої дегазації. Для стерилізації великих контейнерів є ризик залишкових кількостей етиленоксиду, що може негативно впливати на пацієнта [19].

Управління ризиками є невід'ємним елементом системи якості фармацевтичних підприємств, включно з безпекою у виробництві [20, 21]. Розвиток фармацевтичної промисловості спричинює низку екологічних ризиків, які потрібно мінімізувати з метою зменшення негативного впливу на навколишнє середовище [22]. Також розроблення, виробництво й медичне застосування будь-якого лікарського засобу пов'язано з певними ризиками як для навколишнього середовища, так і для працівників фармацевтичного підприємства та пацієнтів [23, 24].

Водночас в Україні рівень екологічної безпеки під час виробництва й використання фармацевтичної продукції є незадовільним і вимагає вирішення [24], оскільки на кожному етапі її життєвого циклу існують реальні й потенційні екологічні ризики. Тому актуальними є дослідження з планування, мінімізації, перероблення, поводження, зберігання й транспортування відходів виробництва концентратів для ГД.

Екологічна небезпека фармацевтичної продукції полягає в неконтрольованому потраплянні її в довкілля, відсутності технологій очистки стічних вод від її залишків, негативному впливові на природні компоненти навіть у низьких концентраціях, непрогнозованості наслідків для живих організмів. Окрім того, більшість ЛЗ є біологічно активними синтетичними сполуками, аналоги яких відсутні у природі, а під час контакту з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами можуть створювати синергічну і/або кумулятивну дію [22, 25].

Важливо під час фармацевтичного розроблення кислотних концентратів і їх подальшого промислового виробництва представити характеристику профілю небезпеки кислотних концентратів як джерела ФВ, узагальнити інформацію про ФВ виробництва кислотних концентратів, спрогнозувати екологічні ризики, опрацювати заходи зі зниження екологічних ризиків, розширити обізнаність споживачів про поводження з кислотними концентратами як джерелом ФВ.

Наведемо визначення основних термінів деяких дослідників із питань ризикології та екологічної безпеки у промисловому виробництві.

Так, за Кузьминою А. В., *ризик* – імовірність певної негативної події, що може відбутись у певний час або за певних обставин по відношенню до деякого контингенту людей, країни, міста тощо. До екологічних ризиків ця авторка відносить екологічні ризики підприємницької діяльності [26]. За Березіною С. Б., *ризики* – це явища чи події, ймовірне чи передбачене настання яких призведе чи може призвести до негативних наслідків [27]. За Кордеро Г. А. і співавт. *ризик* – це вірогідність виникнення несприятливої ситуації або невдалий результат будь-якого процесу. Термін «ризик» не завжди, але зазвичай свідчить про щось негативне [24].

Оцінку ризиків можна використовувати для кількісної оцінки впливу довкілля на здоров'я населення; встановлення стандартів; поточного й запобіжного санітарного контролю; розроблення заходів для мінімізації ризиків. Це є корисним інструментом для прийняття рішень для мінімізації ризиків [27, 28].

Керування ризиком є логічним продовженням оцінки ризику і спрямоване на обґрунтування найкращих у певній ситуації рішень із мінімізації або зведення до нуля ризику, а також динамічного контролю експозицій ризиків, оцінювання ефективності й коригування заходів, направлених на мінімізацію ризиків. Для визначення екологічних ризиків під час промислового виробництва рідких кислотних концентратів необхідно врахувати, які саме чинники формуватимуть рівень екологічної безпеки і можуть призвести до виникнення ситуації з відповідними негативними наслідками для навколишнього середовища й людини [26–28].

Стандарти Міжнародної організації зі стандартизації (ISO, серія 9000) орієнтують усі організації на застосування ризик-орієнтованого мислення для прийняття будь-яких управлінських рішень, що можуть впливати на відповідність товарів і послуг встановленим вимогам [20].

За визначенням ВООЗ до ФВ відносять ЛЗ, що не відповідають вимогам якості або медичним стандартам [29]. Але автори Вовк О. О. і Бойченко М. С. наводять більш конкретне визначення: фармацевтичні відходи – це відходи лікувально-профілактичних закладів у формі матеріалів, речовин, виробів, які втратили частково чи повністю свої первинні споживчі властивості під час здійснення медичних маніпуляцій, виконуваних у процесі лікування або обстеження людей у медичних закладах, а також відходи аптек і фармацевтичних виробництв [23].

На нашу думку, саме під час серійного виробництва фармацевтичної продукції об'єм ФВ може бути найбільшим. Для встановлення ризиків у промисловому фармацевтичному виробництві необхідно визначити профіль ФВ. За профілем небезпеки для зовнішнього середовища – відходи кислотних концентратів є відходами фармацевтичної промисловості, за агрегатним станом є рідиною – сумішшю солей у високій концентрації, які спричинятимуть суттєве підвищення мінералізації стічних вод у разі потрапляння в них без відповідного розведення.

У процесі опрацювання складу й технології концентратів для ГД є залишки лабораторних серій, зразки для арбітражного зберігання й вивчення стабільності, а під час серійного промислового виробництва – залишки неякісної, нереалізованої, протермінованої або повернутої продукції, включно з протермінованими лікарськими й допоміжними речовинами, зразки для арбітражного зберігання тощо.

Для запобігання несанкціонованому скиданню й розміщенню відходів, що може створювати небезпеку для навколишнього природного середовища і здоров'я людини, прийнято Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення». Відповідно до цього закону, підприємства зобов'язані утримувати надані в користування чи належні їм на праві власності земельні ділянки і території згідно зі санітарними нормами.



На рисунку автори надали схему ФВ, що утворюються під час фармацевтичного розроблення, промислового виробництва і медичного застосування кислотних розчинів для ГД.



**Рис. Фармацевтичні відходи, що утворилися під час фармацевтичного розроблення, промислового виробництва і медичного застосування кислотних розчинів для гемодіалізу**

На підставі вищевикладеного, під час досліджень розробки ЛЗ необхідно виконувати не тільки дослідження, пов'язані з розробленням складу й технології, а здійснювати аналіз небезпеки, яку може спричинити продукція, яку планують впроваджувати в серійне виробництво, вивчають токсикологічні і фізико-хімічні властивості компонентів продукту і самого продукту, опрацьовують заходи для мінімізації ризику, план на випадок надзвичайних ситуацій тощо. У процесі трансферу технології розробляють план аудиту екологічної безпеки підприємства. Тому ми аналізували головні екологічні ризики, пов'язані з розробленням і впровадженням у серійне виробництво кислотних концентратів для ГД, опрацьовували характеристики профілю небезпеки цих концентратів як джерела ФВ.

*Аналіз екологічного ризику* – це систематичне використання інформації про ризик, порівняння його з прийнятним ризиком, обґрунтування раціональних заходів захисту [25, 26].

Ризики поділяють на реальні і потенційні. Ризик реальний – це ймовірність деякої негативної події, зумовленої наявністю реального, безперервного або періодично активного шкідливого чинника. Водночас потенційний ризик – це ймовірність деякої негативної події, зумовленої наявністю потенційного чинника [26]. Серед реальних ризиків ми розглядаємо наявність залишків лабораторних і дослідно-промислових серій на підприємстві, арбітражні зразки промислових серій, зразки промислових серій після аналізу тощо. До потенційних ризиків ми віднесли протерміновані лікарські речовини, неякісну, нереалізовану, протерміновану або повернуту продукцію, продукцію з пошкодженою упаковкою, зокрема під час транспортування (табл. 3).

**Екологічні ризики і їх зменшення у виробництві кислотних концентратів для гемодіалізу**

| Ризики  | Шляхи зменшення ризику  |
|---|---|
| <i>Потенційні</i>   |   |
| Протерміновані лікарські й допоміжні речовини                     | Включення в стандарт «Принципи дистрибуції» положення про оборотність серій; опрацювання заходів із використання реактивів в інших галузях народного господарства |
| Неякісна продукція  | Опрацювання заходів відповідно до вимог належної виробничої практики для зведення до мінімуму виробництва неякісної продукції                                     |
| Нереалізована продукція   | Включення в стандарт «Принципи дистрибуції» положення про оборотність серій   |
| Протермінована продукція  |   |
| Повернута продукція   | Опрацювання заходів щодо прийняття рішень стосовно повернутої продукції   |
| <i>Реальні</i>  |   |
| Залишки лабораторних і дослідно-промислових серій на підприємстві | Зменшення кількості контейнерів у цих серіях  |
| Арбітражні зразки промислових серій                               | Зменшення їх кількості, що породжує ризик невідповідності готової продукції вимогам МКЯ як під час випуску, так і під час розгляду рекламацій                     |
| Зразки промислових серій після аналізу тощо                       | Розведення водою з наступним контролем вмісту хлоридів у стічних водах; опрацювання заходів із використання відходів для переробки                                |
| Промивні води обладнання  | Контроль вмісту хлоридів у стічних водах  |

Оскільки ризик вважають прогностичною категорією [27], то необхідно прогнозувати як ризики, так і їх мінімізацію. Зараз розглядають дві концепції зменшення екологічних ризиків. Відповідно до першої концепції ризики необхідно знижувати, мінімізуючи саме небезпечне явище, зокрема і техногенне навантаження на природне середовище, виконуючи для цього технічні засоби і заходи щодо охорони природи. Другу концепцію пов'язують зі зменшенням екологічного ризику шляхом оптимізації соціально-економічних умов і таким чином підвищення стійкості населення до цього ризику [26].

За головною парадигмою теорії ризиків уникнення одного ризику породжує виникнення іншого. Таким чином, зменшення кількості арбітражних зразків породить ризик неприйняття адекватного рішення в разі забракування серії за якимось показником, тобто може виникнути ситуація, коли буде недостатньо зразків для переконтролю і, отже, прийняття рішення.

Запропоновано стадії управління ризиками щодо ФВ під час виробництва кислотних концентратів ГД:

- визначення профілю безпеки кислотних концентратів для навколишнього середовища;
- виявлення ризиків, а також поповнення знань про профіль безпеки;
- планування й впровадження заходів із мінімізації ризиків;
- а також оцінка ефективності цих заходів із зниження ризиків.

Відповідно до першої концепції зниження ризиків, на підприємстві має бути розроблено заходи для запобігання виникненню потенційних ризиків: наявність протермінованої чи неякісної продукції, а також заходи для зменшення безпеки від реальних ризиків.

Основна проблема ФВ рідких кислотних концентратів для ГД пов'язана з мінералізацією природних і стічних вод у зв'язку з можливим потраплянням великої

кількості хлоридів у стічні води і міську каналізаційну мережу або зливну каналізацію. Численні дослідження свідчать про несприятливий вплив на водні об'єкти ЛЗ, які потрапляють у них разом зі стічними водами [23, 27, 30, 31]. ФВ негативно впливають на екосистеми, потрапляючи у навколишнє середовище й стічні води [30]. Інші автори зазначають, що саме скид промислових стічних вод і високомінералізованих шахтних вод зумовлює зростання вмісту солей у водоймах промислових регіонів східної, південної та центральної України. Тому проблема зменшення мінералізації природних і стічних вод, переробка відпрацьованих розчинів із високим вмістом солей є актуальною екологічною проблемою сьогодення [32].

Відповідно до Водного кодексу України, вторинні водокористувачі скидають стічні води у водні об'єкти на підставі дозволів на спеціальне водокористування. Однак вони не мають скидати у стічні води промислову сировину, реагенти, напівпродукти й кінцеві продукти в кількості, яка перевищує встановлені нормативи технологічних відходів. Згідно з Правилами приймання стічних вод, до систем централізованого водовідведення для безпечного їх відведення й очищення на каналізаційних очисних спорудах, максимально допустиме значення вмісту хлоридів (Cl<sup>-</sup>) і/або концентрація в пробі стічних вод становить 350 мг/дм<sup>3</sup>, а показник рН середовища має знаходитися в межах 6,5–9,0 [33].

Згідно з наказом МОЗ України від 24. 04. 2015 № 242 «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів», знешкодження відходів ЛЗ – це зменшення чи усунення небезпечності відходів ЛЗ шляхом механічного, фізико-хімічного чи біологічного оброблення. Але в наказі не зазначено конкретні методи [34].

Для зменшення навантаження на природне середовище, зокрема на стічні води, актуальним є опрацювання методик із розведення концентратів водою. Ми опрацювали методику усунення небезпечності відходів кислотних концентратів шляхом фізико-хімічного оброблення, а саме розведення їх водою для приведення концентрації хлоридів до максимально допустимого значення їх вмісту в стічних водах:

$$\begin{aligned} 3\,605 \text{ ммоль/л} \times 35,5 \text{ г/моль} : 1\,000 &= 128 \text{ г/л,} \\ 128 \text{ г/л} : 0,35 \text{ г/л} &= 366 \text{ л води.} \end{aligned}$$

Таким чином, для приведення вмісту хлоридів до максимально допустимого значення їх вмісту в стічних водах необхідно 1 л концентрату розвести до 366 л. Також підприємство має періодично вимірювати показник рН стічних вод, зважаючи на оцтову кислоту в складі концентратів. За величин, менших за 6,5, необхідно разом із розведенням нейтралізувати 1 М розчином натрію гідроксиду. За відсутності можливості використання води у таких кількостях підприємству необхідно укласти угоди з організаціями, які мають ліцензію на переробку відходів.

Одним із можливих заходів зменшення негативної дії потенційних і реальних ризиків є переробка відходів кислотних концентратів із метою одержання інших продуктів. Зокрема, після електролізу протермінованих кислотних концентратів, що містить хлориди натрію, калію, кальцію, магнію, в електролізері можна одержати суміш розчину лугів (натрію гідроксиду, калію гідроксиду і кальцію гідроксиду), магнію гідроксиду і активний хлор, який виділяється у вигляді газу. Хлор можна поглинати лугом або суспензією вапна з одержанням натрію або кальцію гіпохлориту, який в подальшому можна використовувати для знезараження води [32].

## **Висновки**

1. Опрацьовано підходи до розроблення технології промислового виробництва кислотних концентратів, зокрема, узагальнено вимоги різних нормативно-технічних документів до води для виробництва, запропоновано класи чистоти виробничих приміщень для підготовки контейнерів, приготування, фільтрування і фасування розчину.

2. Представлено схему фармацевтичних відходів кислотних концентратів, які утворюються під час фармацевтичного розроблення, промислового виробництва й медичного застосування, та подано профіль їх небезпеки.

3. Наведено потенційні й реальні екологічні ризики у разі виробництва кислотних концентратів для гемодіалізу і шляхи їх мінімізації. Опрацьовано методики усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів (розведення водою або електроліз для одержання вторинних продуктів).

#### Список використаної літератури

1. Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Лісова Г. В. та ін. Хронічна ниркова недостатність: метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів. – Харків: ХНМУ, 2018. – 24 с.
2. European Pharmacopoeia, 8-th ed., Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM). 2014: 3656.
3. Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення. – Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/print-article/?pa=335>
4. ISO 23500-4:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies». URL: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:23500:-4:ed-1:v1:en>
5. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу / Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2016. – Вип. 25, Книга 1. – С. 569–575.
6. Montanari L. B., Sartori F. G., Cardoso M. J. O. et al. Microbiological contamination of a hemodialysis center water distribution system // Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. – 2009. – V. 51, N 1. – P. 37–43. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652009000100007>
7. Nystard R. Microbiology of Water and Fluids for Hemodialysis // J. Chin. Med. Assoc. – 2008. – V. 71, N 5. – P. 223–229. [https://doi:10.1016/S1726-4901\(08\)70110-2](https://doi:10.1016/S1726-4901(08)70110-2)
8. ISO 23500-3:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies». URL: <https://www.iso.org/standard/67612.html>
9. Edalat-nejad M., Ghasemikhah R., Delavar M. Aluminum overload: still as a source of concern in hemodialysis patients // Saudi J. Kidney Diseases and Transplantation. – 2014. – V. 25, N 2. – P. 412–414. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.128602>
10. Tsai M. H., Fang Y. W., Liou H. H. et al. Association of serum aluminum levels with mortality in patients on chronic hemodialysis // Sci. Reports. – 2018. – V. 8. – Article number: 16729. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34799-5>
11. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
12. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
13. Настанова «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013». – К., 2013. – 32 с.
14. Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Гудзь Н. І. та ін. Медична-біологічна функція води // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 65–75. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.08>
15. Мельничук М. Д., Кляченко О. Л., Бородай В. В. Екологія біологічних систем (екологія мікроорганізмів): навч. посібник. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2014. – 248 с.
16. Корецька А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. До питання розробки методики мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів для гемодіалізу / Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матер. IV наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. – Харків, 2014. – С. 160.
17. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020» / Розроб. М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. Вид. офіц. – К.: МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2020. – 338 с.
18. Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС). Госкоммедбиопрот. Технология и стандартизация лекарственных средств. Сборник научных трудов. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
19. Шевченко В. Порівняльна характеристика методів стерилізації на основі стандартів // PHARMAtechExpo J. – 2020. – № 3–4. – С. 83–92. – Режим доступу: [https://uni-cert.ua/wp-content/uploads/2020/12/Journal\\_PHTE20\\_A4\\_UniCert.pdf](https://uni-cert.ua/wp-content/uploads/2020/12/Journal_PHTE20_A4_UniCert.pdf)
20. Лебединець В. О., Курінна М. В. Оцінка ризиків на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу індопрес ретард у таблетованій формі // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 4. – С. 11–20. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UEzyaf\\_2016\\_4\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UEzyaf_2016_4_4)
21. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» / Розроб. М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. Вид. офіц. – К.: МОЗ України, Державна служба лікарських засобів, 2011. – 26 с.
22. Mudgal S., De Toni A., Lockwood S. et al. Study on the environmental risks of medicinal products. Final Report Executive Agency for Health and Consumers 12 December 2013. – URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study_environment.pdf)



23. *Вовк О. О., Бойченко М. С.* Причинно-наслідковий аналіз стану екологічної безпеки під час виробництва та використання фармацевтичної продукції // Наукоємні технології. – 2017. – Т. 1, № 33. – С. 71–77. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nt\\_2017\\_1\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nt_2017_1_12)
24. *Кордеро Г. А., Борщевська М. І., Борщевський Г. І.* Зв'язок фармаконагляду лікарських засобів з можливими ризиками на етапах їхнього життєвого циклу // Фармац. отрасль. – 2020. – Т. 3, № 80. – С. 98–105. – Режим доступу: <https://promoboz.com/journal/2020/3-80-iyun/zv-yazok-farmakonaglyadulikarskih-zasobiv-z-mozhlyvimi-rizikami-na-etapah-yihnego-zhittiyevogo-tsiklu/>
25. *Agerstrand M., Berg C., Björlenius B. et al.* Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals // Environ. Sci. Technol. – 2015. – V. 49, N 9. – P. 5336–5345. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00302>
26. *Кузьміна В. А.* Екологічна безпека: Конспект лекцій. – Одеса: Вид-во ТЕС, 2013. – 131 с. – Режим доступу: [https://learn.ztu.edu.ua/pluginfile.php/57377/mod\\_resource/content/1/Ekobezpeka\\_%D0%BFD1%96%D0%B4%D1%80%D1%83%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf](https://learn.ztu.edu.ua/pluginfile.php/57377/mod_resource/content/1/Ekobezpeka_%D0%BFD1%96%D0%B4%D1%80%D1%83%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf)
27. *Березіна С. Б.* Ризик як важливіша категорія економічної теорії // Науковий погляд: економіка та управління. – 2018. – № 1 (59). – С. 136–146. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vamsue\\_2018\\_1\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vamsue_2018_1_21)
28. *Верес О. М., Голиш В. М.* Дослідження множини ризиків прийняття рішень в галузі екології / Інформаційні системи та мережі: зб. наук. праць. – 2010. – № 2 (689). – С. 67–80. – Режим доступу: <http://science.lpnu.ua/uk/sisn/vsi-vypusky/vypusk-689-2010/doslidzhennya-mnozhyzny-ryzykiv-pryynyattya-rishen-v-galuzi>
29. WHO. Health-care waste. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
30. *Попович О. Р., Вронська Н. Ю., Ятчишин Ю. Й., Мальований М. С.* Проблеми утилізації відходів фармацевтичної галузі (огляд) // Chemistry, Technology and Application of Substances. – 2020. – V. 3, N 1. – С. 175–183. – Режим доступу: <http://science.lpnu.ua/sites/default/files/journal-paper/2020/jun/21760/200290himia-maket26.pdf>
31. *Брезицька Д. М., Гуцук І. В.* Проблемні питання при поводженні з медичними відходами в Україні // Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2019. – Т. 3, № 81. – С. 44–50. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10591>
32. *Голтвяницька О. В.* Видалення та розділення хлоридів і сульфатів при іонообмінному знесоленні води // Східно-Європейський журн. передових технологій. – 2012. – № 1/6 (55). – С. 40–44.
33. Наказ Міністерства регіонального розвитку, будівництва та житлово-комунального господарства України № 316 від 01. 12. 2017 р. «Про затвердження Правил приймання стічних вод до систем централізованого водовідведення та Порядку визначення розміру плати, що справляється за понаднормативні скиди стічних вод до систем централізованого водовідведення». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0056-18#Text>
34. Наказ МОЗ України № 242 від 24. 04. 2015 р. «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15#Text>

## References

- Lisovyi V. M., Andoniewa N. M., Lisova H. V. et al.* Khronichna nyrkova nedostatnist: metod. vkaз. dlia studentiv ta likariv-interniv. – Kharkiv: KhNMU, 2018. – 24 s.
- European Pharmacopoeia, 8-th ed., Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM). 2014: 3656.
- Derzhavnyi reiestr medychnoi tekhniki ta vyrobiv medychnoho pryznachennia. – Rezhym dostupu: <https://www.dls.gov.ua/print-article/?pa=335>
- ISO 23500-4:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies». URL: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:23500:-4:ed-1:v1:en>
- Filipska A. M., Hudz N. I.* Rozrobka metodyk kontroliu yakosti koncentrativ dlia hemodializu / Zb. nauk. prats spinrov. NMAPO imeni P. L. Shupyka. – Kyiv, 2016. – Vyp. 25, Knyha 1. – S. 569–575.
- Montanari L. B., Sartori F. G., Cardoso M. J. O. et al.* Microbiological contamination of a hemodialysis center water distribution system // Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. – 2009. – V. 51, N 1. – P. 37–43. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652009000100007>
- Nystard R.* Microbiology of Water and Fluids for Hemodialysis // J. Chin. Med. Assoc. – 2008. – V. 71, N 5. – P. 223–229. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(08\)70110-2](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70110-2)
- ISO 23500-3:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies». URL: <https://www.iso.org/standard/67612.html>
- Edalat-nejad M., Ghasemikhah R., Delavar M.* Aluminum overload: still as a source of concern in hemodialysis patients // Saudi J. Kidney Diseases and Transplantation. – 2014. – V. 25, N 2. – P. 412–414. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.128602>
- Tsai M. H., Fang Y. W., Liou H. H. et al.* Association of serum aluminum levels with mortality in patients on chronic hemodialysis // Sci. Reports. – 2018. – V. 8. – Article number: 16729. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34799-5>
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 2. – 724 s.



13. Nastanova «Likarski zasoby. Yakist vody dlia zastosuvannia u farmatsii ST-N MOZU 42-3.7:2013». – Kyiv, 2013. – 32 s.
14. Korytniuk R. S., Davtian L. L., Hudz N. I. ta in. Medychna-biologichna funktsiia vody // Farmats. zhurn. – 2019. – № 3. – S. 65–75. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.08>
15. Melnychuk M. D., Kliachenko O. L., Borodai V. V. Ekolohiia biologichnykh system (ekolohiia mikroorhanizmv): navch. posibnyk. – Vinnytsia: TOV «Nilan-LTD», 2014. – 248 s.
16. Koretska A. M., Hudz N. I., Dilai N. V. Do pytannia rozrobky metodyky mikrobiologichnoi chystoty kontsentrovanykh rozchyniv dlia hemodializu / Suchasni dosiahnennia farmatsevychnoi tekhnologii i biotekhnologii: mater. IV nauk.-prakt. konf. z mizhnar.uch., m. Kharkiv, 16–17 zhovtnia 2014 r. – Kharkiv, 2014. – S. 160.
17. Nastanova «Likarski zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka. ST-N MOZU 42-4.0:2020» / Rozrob. M. Liapunov, O. Bezuhla, N. Takhtaulova, ta in. Vyd. ofits. – K.: MOZ Ukrainy, Derzhavna sluzhba likarskykh zasobiv, 2020. – 338 s.
18. Gosudarstvennyy nauchnyy centr lekarstvennykh sredstv (GNCLS). Goskommedbioprom. Tekhnologiya i standartizatsiia lekarstvennykh sredstv. Sbornik nauchnih trudov. – Har'kov, OOO «RIREG», 1996. – 784 s.
19. Shevchenko V. Porivnialna kharakterystyka metodiv sterylizatsii na osnovi standartiv // PHARMATechExpo J. – 2020. – № 3–4. – S. 83–92. – Rezhym dostupu: [https://uni-cert.ua/wp-content/uploads/2020/12/Journal\\_PHTE20\\_A4\\_UniCert.pdf](https://uni-cert.ua/wp-content/uploads/2020/12/Journal_PHTE20_A4_UniCert.pdf)
20. Lebedynets V. O., Kurinna M. V. Otsinka ryzykiv na etapi farmatsevychnoi rozrobky likarskoho zasobu Indopres retard u tabletovanii formi // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2016. – № 4. – S. 11–20. – Rezhym dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf\\_2016\\_4\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2016_4_4)
21. Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 «Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9)» / Rozrob. M. Liapunov, O. Bezuhla, O. Soloviov ta in. Vyd. ofits. – K.: MOZ Ukrainy, Derzhavna sluzhba likarskykh zasobiv, 2011. – 26 s.
22. Mudgal S., De Toni A., Lockwood S. et al. Study on the environmental risks of medicinal products. Final Report Executive Agency for Health and Consumers 12 December 2013. – URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study_environment.pdf)
23. Vovk O. O., Boichenko M. S. Prychynno-naslidkovyi analiz stanu ekolohichnoi bezpeky pid chas vyrobnytstva ta vykorystannia farmatsevychnoi produktsii // Naukoiemni tekhnologii. – 2017. – T. 1, № 33. – S. 71–77. – Rezhym dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nt\\_2017\\_1\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nt_2017_1_12)
24. Kordero H. A., Borshchevska M. I., Borshchevskiy H. I. Zviazok farmakonahliadu likarskykh zasobiv z mozhlyvymy ryzykamy na etapakh yikhnoho zhyttievoho tsyклу // Farmats. otrasl. – 2020. – T. 3, № 80. – S. 98–105. – Rezhym dostupu: <https://promoboz.com/journal/2020/3-80-iyun/zv-yazok-farmakonaglyadulikarskih-zasobiv-z-mozhlyvimi-rizikami-na-etapah-yihnogo-zhytlyevogo-tsiklu/>
25. Agerstrand M., Berg C., Björnlén B. et al. Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals // Environ. Sci. Technol. – 2015. – V. 49, N 9. – P. 5336–5345. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00302>
26. Kuzmyna V. A. Ekolohichna bezpeka: Konspekt lektsii. – Odesa: Vyd-vo TES, 2013. – 131 s. – Режим доступу: [https://learn.ztu.edu.ua/pluginfile.php/57377/mod\\_resource/content/1/Ekobezpeka\\_%D0%BF%D1%96%D0%B4%D1%80%D1%83%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf](https://learn.ztu.edu.ua/pluginfile.php/57377/mod_resource/content/1/Ekobezpeka_%D0%BF%D1%96%D0%B4%D1%80%D1%83%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf)
27. Berezina S. B. Ryzyk yak vazhlyvisha katehoriia ekonomichnoi teorii // Naukovyi pohliad: ekonomika ta upravlinnia. – 2018. – № 1 (59). – S. 136–146. – Rezhym dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vamsue\\_2018\\_1\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vamsue_2018_1_21)
28. Veres O. M., Holysh V. M. Doslidzhennia mnozhyny ryzykiv pryiniattia rishen v haluzi ekolohii / Informatsiini systemy ta merezhi: zb. nauk. prats. – 2010. – № 2 (689). – S. 67–80. – Rezhym dostupu: <http://science.lpnu.ua/uk/sisn/vsi-vypusky/vypusk-689-2010/doslidzhennya-mnozhyny-ryzykiv-pryinyattya-rishen-v-galuzi>
29. WHO. Health-care waste. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
30. Popovych O. R., Vronska N. Yu., Yatchyshyn Yu. Y., Malovanyi M. S. Problemy utylizatsii vidkhodiv farmatsevychnoi haluzi (ohliad) // Chemistry, Technology and Application of Substances. – 2020. – V. 3, N 1. – C. 175–183. – Rezhym dostupu: <http://science.lpnu.ua/sites/default/files/journal-paper/2020/jun/21760/200290himia-maket26.pdf>
31. Brezytska D. M., Hushchuk I. V. Problemni pytannia pry povodzhenni z medychnymi vidkhodamy v Ukraini // Visn. sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy. – 2019. – T. 3, № 81. – S. 44–50. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10591>
32. Holtvianyska O. V. Vydalennia ta rozdilennia khlorydiv i sulfatv pry ionoobminnomu znesolenni vody // Skhidno-Yevropeiskiy zh. peredovykh tekhnologii. – 2012. – № 1/6 (55). – S. 40–44.
33. Nakaz Ministerstva rehionalnoho rozvytku, budivnytstva ta zhytlovo-komunalnoho gospodarstva Ukrainy № 316 vid 01. 12. 2017 r. «Pro zatverdzhennia Pravyl prymannia stichnykh vod do system tsentralizovanoho vodovidvedennia ta Poriadku vyznachennia rozmiru platy, shcho spravliaietsia za ponadnormatyvni skydy stichnykh vod do system tsentralizovanoho vodovidvedennia». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0056-18#Text>
34. Nakaz MOZ Ukrainy № 242 vid 24. 04. 2015 r. «Pro zatverdzhennia Pravyl utylizatsii ta znyshchennia likarskykh zasobiv». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15#Text>

Надійшла до редакції 15 травня 2021 р.

Прийнято до друку 22 травня 2021 р.

А. М. Філіпська <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5759-1521>),

І. О. Власенко <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

Н. І. Гудзь <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>)

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

#### АСПЕКТИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА КОНЦЕНТРАТІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ

**Ключові слова:** кислотні концентрати для гемодіалізу, промислове виробництво, екологічні ризики, фармацевтичні відходи

#### АН О Т А Ц І Я

Імпортозалежність фармацевтичного ринку України концентратів для гемодіалізу визначає актуальність їх виробництва. Опрацювання трансферу розробки лікарських засобів у промислове виробництво і відповідно розроблення промислової технології рідких кислотних концентратів для гемодіалізу передбачає масштабування технологічного процесу, організацію міжопераційного контролю, встановлення критичних точок технологічного процесу, а також визначення класів чистоти приміщень для виробництва концентратів і ризиків, у тому числі екологічних.

Метою роботи є опрацювання підходів до розроблення технології промислового виробництва кислотних концентратів для гемодіалізу, визначення ризиків у технологічному процесі й контролі якості, а також аналіз головних екологічних ризиків і розроблення методів їх зниження.

Об'єктом дослідження була нормативно-технічна документація стосовно вимог до концентратів для гемодіалізу, характеристика профілю небезпеки кислотних концентратів як джерела фармацевтичних відходів і узагальнення інформації про них у виробництві кислотних концентратів. Використовували результати власних експериментальних досліджень щодо розроблення концентратів. Під час аналізу інформації застосовували системно-оглядовий метод дослідження й контент-аналіз.

На підставі досліджень опрацьовано підходи до розроблення технології промислового виробництва кислотних концентратів, зокрема узагальнено вимоги різних нормативно-технічних документів до води для виробництва, запропоновано класи чистоти виробничих приміщень для підготовки контейнерів, приготування, фільтрування і фасування розчину. Представлено схему фармацевтичних відходів кислотних концентратів, які утворюються під час фармацевтичного розроблення, промислового виробництва й медичного застосування та подано профіль їх небезпеки. Наведено потенційні й реальні екологічні ризики у виробництві кислотних концентратів для гемодіалізу і шляхи їх мінімізації. Запропоновані стадії управління ризиками щодо фармацевтичних відходів під час виробництва кислотних концентратів для гемодіалізу охоплюють: визначення профілю небезпеки кислотних концентратів для навколишнього середовища; виявлення ризиків, а також поповнення знань про профіль небезпеки; планування й впровадження заходів із мінімізації ризиків, а також оцінка ефективності цих заходів зі зниження ризиків. Опрацьовано методики усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів (розведення водою або електроліз для одержання вторинних продуктів).

А. М. Филиппская <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5759-1521>),

И. А. Власенко <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

Н. И. Гудзь <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>)

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев

#### АСПЕКТЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА КОНЦЕНТРАТОВ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА

**Ключевые слова:** кислотные концентраты для гемодиализа, промышленное производство, экологические риски, фармацевтические отходы

#### АН Н О Т А Ц И Я

Импортозависимость фармацевтического рынка Украины концентратов для гемодиализа определяет актуальность их производства. Трансфер разработки лекарственного средства в промышленное производство, и соответственно, разработка промышленной технологии жидких кислотных концентратов для гемодиализа предусматривает масштабирование технологического процесса, организацию межоперационного контроля, установление критических точек технологического процесса, а также определения классов чистоты помещений для производства концентратов и рисков, в том числе экологических.

Целью работы является разработка подходов для создания технологии промышленного производства кислотных концентратов для гемодиализа, определение рисков в технологическом процессе и контроле качества, а также анализ главных экологических рисков и разработка методов их снижения.

Объектом исследования была нормативно-техническая документация относительно требований к концентратам для гемодиализа, характеристика профиля безопасности кислотных концентратов в качестве источника фармацевтических отходов и обобщение информации о них при производстве кислотных концентратов. Учитывали результаты собственных экспериментальных исследований по разработке концентратов. При анализе информации применяли системно-обзорный метод исследования и контент-анализ.

На основании исследований разработаны подходы для технологии промышленного производства кислотных концентратов для гемодиализа, в частности, обобщены требования различных нормативно-

технических документов к воде для производства, предложены классы чистоты производственных помещений для подготовки контейнеров, приготовления, фильтрации и фасовки раствора. Представлена схема фармацевтических отходов кислотных концентратов, которые образуются во время фармацевтической разработки, промышленного производства и медицинского применения, и представлены профили их безопасности. Определены потенциальные и реальные экологические риски при производстве кислотных концентратов для гемодиализа и пути их минимизации. Предложенные стадии управления рисками фармацевтических отходов при производстве кислотных концентратов для гемодиализа включают: определение профиля безопасности кислотных концентратов для окружающей среды; выявление рисков, а также пополнение знаний о профиле безопасности; планирование и внедрение мероприятий по минимизации рисков, а также оценка эффективности этих мер для снижения рисков. Разработаны методики устранения опасности фармацевтических отходов кислотных концентратов (разведение водой или электролиз для получения вторичных продуктов).

A. M. Filipka <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5759-1521>),

I. O. Vlasenko <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

N. I. Hudz <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>)

<sup>1</sup> *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

<sup>2</sup> *Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

ASPECTS OF THE INDUSTRIAL MANUFACTURE OF CONCENTRATES FOR HAEMODIALYSIS

**Key words:** acid concentrates for hemodialysis, industrial manufacture, environmental risks, pharmaceutical wastes  
A B S T R A C T

The import dependence of the pharmaceutical market of Ukraine on concentrates for hemodialysis determines the relevance of their manufacture. Elaboration of the transfer of drug development to industrial manufacture and, accordingly, the development of industrial technology of liquid acid concentrates for hemodialysis involves scaling the process, organization of production control, establishing critical points of the production and determining cleanliness classes for concentrates and risks, including ecological ones.

The aim of the work is to develop approaches to the development of technology for industrial manufacture of acid concentrates for hemodialysis, identification of risks in the technological process and quality control, as well as analysis of major ecological risks and development of methods for their reduction.

The object of the study was the regulatory and technical documentation regarding the requirements for hemodialysis concentrates, characterization of the hazard profile of acid concentrates as a source of pharmaceutical wastes and generalization of the information about them in the manufacture of acid concentrates. We used the results of our own experimental research on the development of concentrates. The system-survey method of research and content analysis were used in the analysis.

On the basis of researches, it was to work up the approaches to the development of technology of industrial manufacture of acid concentrates. Requirements of various normative and technical documents for water for the manufacture were generalized, classes of cleanliness of industrial premises for the preparation of containers, preparation, filtering, and packing of solutions are offered. The scheme of pharmaceutical wastes of acid concentrates, which are formed during pharmaceutical development, industrial manufacture, and medical administration, is presented. The profile of their unsafety is given. Potential and real ecological risks in the manufacture of acid concentrates for hemodialysis and ways to minimize them are presented. The proposed stages of risk management for pharmaceutical waste during the manufacture of acid concentrates of hemodialysis include: determining the hazard profile of acid concentrates for the environment; identification of risks, as well as replenishment of knowledge about the hazard profile; planning and implementation of risk minimization measures as well as evaluation of the effectiveness of these risk reduction measures. Methods for eliminating the safety of pharmaceutical wastes of acid hemodialysis concentrates (dilution with water or electrolysis to obtain by-products) have been developed.

*Електронна адреса для листування з авторами: natali\_gudz@ukr.net*

(Гудзь Н. І.)

## ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.322:[581.144.4:633.878.32]].074

DOI: 10.32352/0367-3057.3.21.06

А. М. РУДНИК (<https://orcid.org/0000-0003-2860-0967>), канд. фарм. наук, доцент

Запорізький державний медичний університет

### ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЛУК, ЩО ПЕРЕГАНЯЮТЬСЯ З ВОДЯНОЮ ПАРОЮ, ЛИСТЯ *POPULUS LAURIFOLIA* LEDEB.

**Ключові слова:** *Populus laurifolia* Ledeb., вербові, листя, сполуки, що перегоняються з водяною парою, хромато-мас-спектрометрія

А. М. RUDNYK (<https://orcid.org/0000-0003-2860-0967>)

Zaporizhzhia State Medical University

### THE STUDY OF COMPOUNDS DISTILLED WITH WATER VAPOR OF *POPULUS LAURIFOLIA* LEDEB. LEAVES

**Key words:** *Populus laurifolia* Ledeb., willow family, leaves, compounds distilled with water vapor, gas chromatography-mass spectrometry

Одними з перспективних видів для внесення до Державної фармакопеї України є рослини роду Тополя (*Populus* L.). На сьогодні накопичено великий досвід застосування екстрактів із бруньок, листя та кори різних видів тополь у народній й офіційній медицині як ефективних протизапальних, жарознижувальних, анагетичних, антибактеріальних засобів [1].

За даними літератури, фармакопейною сировиною у деяких державах світу є тільки бруньки тополь. Наприклад, у Великій Британії фармакопейними видами є: тополя чорна (*P. nigra* L.), т. бальзамічна (*P. balsamifera* L.), т. великолиста (*P. candicans* (syn. *P. gileadensis*)) [2]; у Німеччині: т. чорна; у Російській федерації: т. чорна, т. бальзамічна, т. канадська (*P. canadensis* Marsh.), т. лавролиста (*P. laurifolia* Ledeb.), т. духмяна (*P. suaveolens* Fisch.) [3].

Численні фітохімічні дослідження [1, 2, 4–6] свідчать, що бруньки тополь містять значну кількість фенольних сполук: флавоноїди (піностробін, піноцембрин, пінобаксин, хризин, галангін, апігенін), фенолкарбонові кислоти (*n*-кумарова, корична, кофейна, ферулова, хлорогенова), фенологлікозиди (саліцин, салікортин, популін, тремулоїцин); ефірну олію, смоли.

Поряд із бруньками, значний науковий і практичний інтерес як перспективна лікарська рослинна сировина представляє і листя тополь: по-перше, листя має близький до бруньок хімічний склад; по-друге, на відміну від бруньок, заготовляти цей вид сировини значно легше; по-третє, можливий об'єм заготівлі сировини значно більший.

Тополя лавролиста (*Populus laurifolia* Ledeb.) належить до секції Бальзамічні тополі (*Tacamahaca*). Морозостійка, світлолюбна, добре росте на прирічкових, вологих, піщаних ґрунтах. В Україні її вирощують у лісовій культурі, використовують для озеленення і створення полезахисних насаджень.

Продовжуючи комплексне фармакогностичне вивчення сировини рослин роду Тополя, метою роботи було дослідження складу та вмісту сполук, що переганяються з водяною парою, листя тополі лавролистої, яку культивують в Україні.

### Матеріали та методи дослідження

Листя для досліджень заготовляли у червні 2019 р. з дерев, що ростуть по берегах Муромського водосховища у с. Руські Тишки Харківського р-ну Харківської області (50°09'30" с. ш. 36°29'10" в. д.). Визначення виду здійснювали за сприяння

кандидата біологічних наук, доцента Гамулі Ю. Г., порівнюючи з гербарними зразками, які зберігаються на кафедрі ботаніки та екології Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Висушували повітряно-тіньовим способом упродовж 3 днів. Після збору сировину приводили у стандартний стан відповідно до загальних вимог належної практики культивування та збору лікарських рослин (ГАСР).

Компонентний склад сполук, що переганяються з водяною парою, досліджували на хроматографі Agilent Technologies 6890N (США) із мас-спектрометричним детектором 5973N за методикою, наведеною у [7]. Сполуки ідентифікували порівнянням одержаних мас-спектрів із даними бібліотеки мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 із використанням програм для ідентифікації AMDIS і NIST. Розрахунок вмісту компонентів виконували методом внутрішнього стандарту.

Статистичне оброблення результатів здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту N» із використанням програми «SPSS Statistics 26.0». Використовували непараметричний критерій Манна-Вітні, у разі порівняння статистичних показників був прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та обговорення

При хроматографічному аналізі (рисунок) сполуки, що переганяються з водяною парою, листя тополі лавролистої розділились на 58 компонентів, загальним вмістом 2 126,1 мг/кг, 46 з яких вдалось ідентифікувати. Склад та вміст ідентифікованих сполук наведено в таблиці. Вміст не ідентифікованих сполук становив 209,1 мг/кг. Серед ідентифікованих компонентів частка терпеноїдів становить 20 сполук загальним вмістом 1 444 мг/кг, решта 26 – ароматичні сполуки (256,2 мг/кг) та сполуки різних груп (216,8 мг/кг).

Abundance

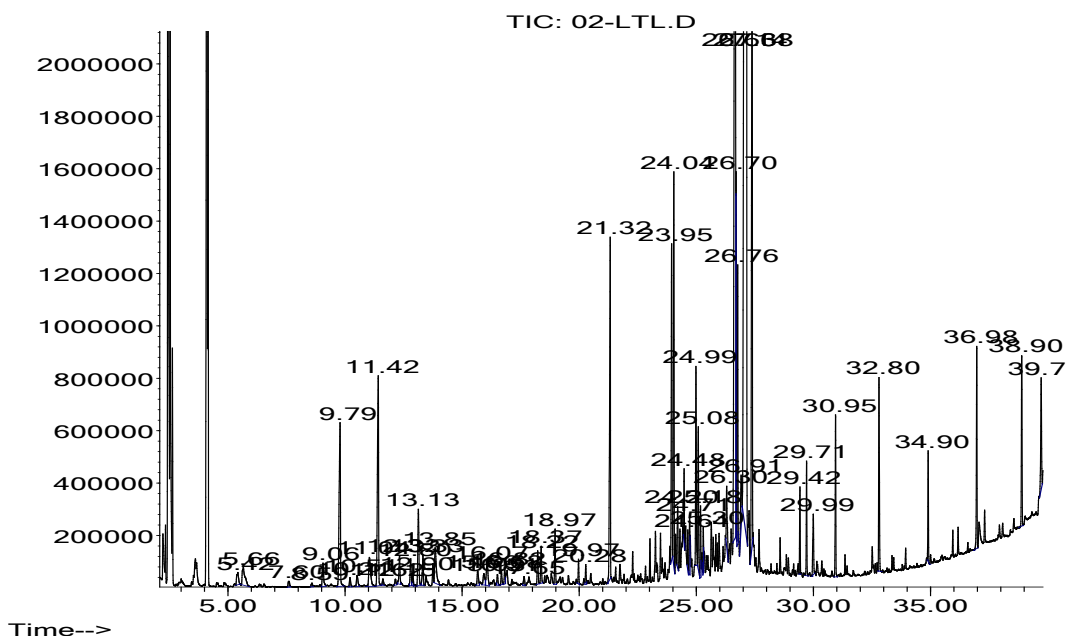


Рис. Схема хроматограми сполук, що переганяються з водяною парою, листя *Populus laurifolia* Ledeb.



**Сполуки, що переганяються з водяною парою,  
листя *Populus laurifolia* Ledeb. (  $n = 3, p \leq 0,05$  )**

| № з/п                                | Час утримання, хв | Сполука                    | Вміст, мг/кг |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|
| <i>Ациклічні монотерпеноїди</i>      |                   |                            |              |
| 1                                    | 13,32             | Ліналоол                   | 7,2 ± 0,06   |
| 2                                    | 12,32             | Транс-ліналоолоксид        | 7,2 ± 0,05   |
| 3                                    | 12,89             | Цис-ліналоолоксид          | 2,9 ± 0,07   |
| 4                                    | 15,92             | Епоксиліналоол             | 4,4 ± 0,05   |
| 5                                    | 17,64             | β-Циклоцитраль             | 2,4 ± 0,08   |
| <i>Моноциклічні монотерпеноїди</i>   |                   |                            |              |
| 6                                    | 16,81             | α-Терпінеол                | 3,4 ± 0,03   |
| 7                                    | 16,06             | Борнеол                    | 8,9 ± 0,09   |
| <i>Ациклічні сесквітерпеноїди</i>    |                   |                            |              |
| 8                                    | 29,42             | Гексагірофарнезилацетон    | 11,8 ± 0,10  |
| <i>Моноциклічні сесквітерпеноїди</i> |                   |                            |              |
| 9                                    | 27,38             | α-Бисаболол                | 125,9 ± 2,15 |
| 10                                   | 23,94             | αr-Куркумен                | 54,3 ± 1,20  |
| <i>Біциклічні сесквітерпеноїди</i>   |                   |                            |              |
| 11                                   | 27,13             | β-Евдесмол                 | 776,4 ± 5,57 |
| 12                                   | 26,66             | γ-Евдесмол                 | 298,0 ± 3,36 |
| 13                                   | 26,76             | Хінесол                    | 39,4 ± 1,20  |
| 14                                   | 24,20             | α-Аморфен                  | 10,6 ± 0,09  |
| 15                                   | 24,47             | α-Агарофуран               | 9,1 ± 0,08   |
| 16                                   | 24,63             | δ-Кадінен                  | 5,8 ± 0,07   |
| 17                                   | 24,71             | α-Каламенен                | 10,3 ± 0,10  |
| 18                                   | 25,08             | α-Калакорен                | 21,6 ± 0,11  |
| <i>Трициклічні сесквітерпеноїди</i>  |                   |                            |              |
| 19                                   | 24,98             | α-Копаєн-11-ол             | 32,9 ± 0,17  |
| 20                                   | 25,17             | Елемол                     | 11,5 ± 0,13  |
| <i>Ароматичні сполуки</i>            |                   |                            |              |
| 21                                   | 21,32             | Евгенол                    | 70,9 ± 0,80  |
| 22                                   | 9,05              | Фенол                      | 7,5 ± 0,05   |
| 23                                   | 11,61             | 2-Метилфенол               | 1,6 ± 0,02   |
| 24                                   | 12,80             | 2-Метоксифенол             | 6,6 ± 0,04   |
| 25                                   | 16,50             | 4-Метокси-2-вінілфенол     | 2,5 ± 0,03   |
| 26                                   | 20,27             | 2-Метокси-4-вінілфенол     | 3,6 ± 0,03   |
| 27                                   | 12,14             | Ацетофенон                 | 1,5 ± 0,02   |
| 28                                   | 11,41             | Саліциловий альдегід       | 57,0 ± 0,70  |
| 29                                   | 29,99             | Бензилсаліцилат            | 12,5 ± 0,10  |
| 30                                   | 16,68             | Метилсаліцилат             | 2,8 ± 0,03   |
| 31                                   | 8,58              | Бензальдегід               | 1,1 ± 0,02   |
| 32                                   | 11,04             | Бензиловий спирт           | 12,7 ± 0,15  |
| 33                                   | 13,85             | β-Фенілетиловий спирт      | 14,5 ± 0,17  |
| 34                                   | 24,04             | β-Фенілетил-2-метилбутират | 61,4 ± 0,80  |

| № з/п               | Час утримання, хв | Сполука                     | Вміст, мг/кг |
|---------------------|-------------------|-----------------------------|--------------|
| <i>Інші сполуки</i> |                   |                             |              |
| 35                  | 32,80             | Фітол                       | 33,1 ± 0,60  |
| 36                  | 5,41              | <i>Цис</i> -3-гексен-1-ол   | 5,2 ± 0,03   |
| 37                  | 5,65              | <i>Транс</i> -2-гексен-1-ол | 11,2 ± 0,16  |
| 38                  | 15,66             | 2,6-Нонадієн-1-ол           | 4,3 ± 0,02   |
| 39                  | 9,78              | 1,2-Циклогександіон         | 55,0 ± 0,50  |
| 40                  | 7,60              | 2-Циклогексен-1-он          | 1,9 ± 0,03   |
| 41                  | 13,13             | 2,5-Октандіон               | 19,5 ± 0,23  |
| 42                  | 10,21             | 2,4-Гептадиеналь            | 2,5 ± 0,01   |
| 43                  | 18,97             | <i>Транс</i> -2-деценаль    | 11,0 ± 0,06  |
| 44                  | 34,90             | Трикозан                    | 15,6 ± 0,12  |
| 45                  | 36,97             | Пентакозан                  | 31,3 ± 0,17  |
| 46                  | 38,89             | Гептакозан                  | 26,2 ± 0,13  |

Примітка:  $n = 3, p \leq 0,05$ .

Терпеноїдні сполуки листя тополі лавролистої переважно представлені сесквітерпеноїдами (13 сполук, загальним вмістом 1 407,6 мг/кг) та монотерпеноїдами (7 сполук – 36,4 мг/кг). Домінуючими є біциклічні сесквітерпеноїди –  $\beta$ - та  $\gamma$ -евдесмоли (776,4 та 298,0 мг/кг відповідно) і моноциклічний сесквітерпеноїд  $\alpha$ -бісаболл (125,9 мг/кг), що є характерним для ефірної олії вегетативних і генеративних органів бальзамічних тополь [8–10]. Визначення вмісту ізомерів евдесмолу в подальшому може бути використано для ідентифікації лікарської рослинної сировини – листя тополі.

Ефірна олія листя тополі лавролистої характеризується високим вмістом кисневмісних сполук, лише 8 ідентифікованих сполук не містять кисень (загальний вміст 176,7 мг/кг). Кисневмісні сполуки представлені 21 спиртом (1 481,7 мг/кг), 5 альдегідами (74,0 мг/кг), 6 кетонами (89,7 мг/кг), 2 оксидами (10,1 мг/кг), 3 етерами (76,7 мг/кг). Щодо інших ідентифікованих сполук різних груп, то у найбільшій кількості в ефірній олії міститься кетон 1,2-циклогександіон – 55,0 мг/кг, 2,5-октандіон – 19,5 мг/кг та насичені вуглеводні три- пента- та гептакозан – 73,1 мг/кг.

Серед 27 сполук нетерпенової природи – 18 похідних фенолу (256,2 мг/кг). У найбільшій кількості містяться евгенол – 70,9 мг/кг, етер  $\beta$ -фенілетил-2-метилбутират – 61,4 мг/кг та  $\beta$ -фенілетилловий спирт – 14,5 мг/кг, саліциловий альдегід – 57,0 мг/кг, бензиловий спирт – 12,7 мг/кг та бензилсаліцилат – 12,5 мг/кг. Саліцилова і бензойна кислоти є основними агліконами фенологлікозидів рослин роду *Populus* (саліцин, популін, салікортин, тремулоїдин), які зумовлюють протизапальну активність екстрактів із сировини. Похідні цих кислот є складовими компонентами ефірної олії бруньок, листя та кори бальзамічних тополь.

Одержані дані свідчать про багатий хімічний склад листя тополі лавролистої і є підставою для подальшого поглибленого вивчення цієї сировини, для оцінки можливості використання її як лікарської. Листя тополі лавролистої, сухі і густі екстракти, одержані з нього, є перспективною сировиною для створення нових капсульованих і таблетованих лікарських засобів із вираженою протизапальною, антибактеріальною, анальгетичною і діуретичною активністю.

## Висновки

1. Вперше методом хромато-мас-спектрометрії визначено вміст та склад сполук, що переганяються з водяною парою, листя *Populus laurifolia* Ledeb., яка культивується в Україні.

2. Встановлено, що загальний вміст сполук, що переганяються з водяною парою, становив 2 126,1 мг/кг. Ідентифіковано 46 сполук. Домінуючими за вмістом виявились:  $\beta$ -евдесмол – 776,4 мг/кг,  $\gamma$ -евдесмол – 298 мг/кг,  $\alpha$ -бісаболол – 125,9 мг/кг, евгенол – 70,9 мг/кг.

3. Одержані дані свідчать про перспективність створення фітопрепаратів на основі листя тополі лавролистій з вираженою протизапальною, антибактеріальною, анальгетичною і діуретичною активністю.

#### Список використаної літератури

1. *Borodina N. V.* Фармакогностичне дослідження рослин родини Вербові та створення на їх основі лікарських засобів: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02. – Харків, 2021. – 575 с.
2. *Poblocka-Olech L., Migas P., Krauze-Baranowska M.* TLC determination of some flavanones in the buds of different genus *Populus* species and hybrids // *Acta Pharmaceutica*. – 2018. – N 68 (2). – P. 199–210. <https://doi.org/10.2478/acph-2018-0018>
3. *Куркин В. А., Куприянова Е. А.* Сравнительное исследование флавоноидного состава листьев фармакопейных видов рода *Populus* // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 1. – С. 117–124. <https://doi.org/10.14258/jcrpm.2020015818>
4. *Куприянова Е. А.* Сравнительное фармакогностическое исследование представителей рода тополь (*Populus* L.): дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02. – Самара, 2020. – 209 с.
5. *Poblocka-Olech L., Inkielewicz-Stepniak I., Krauze-Baranowska M.* Antiinflammatory and antioxidative effects of the buds from different species of *Populus* in human gingival fibroblast cells: role of bioflavanones // *Phytomedicine*. – 2019. – V. 56. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.015>
6. *Kus P. M., Okinczyc P., Jakovljevic M., Jokic S., Jerkovic I.* Development of supercritical CO<sub>2</sub> extraction of bioactive phytochemicals from black poplar (*Populus nigra* L.) buds followed by GC–MS and UHPLC–DAD–QqTOF–MS // *J. Pharm. Biomed. Analysis*. – 2018. – V. 158. – P. 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.041>
7. *Krechun A. V., Mykhailenko O. A., Kovalev V. N.* Analysis of essential oils from several hybrid *Iris* varieties // *Chem. Nat. Compd.* – 2020. – N 56. – P. 361–363. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03033-y>
8. *Рудник А. М.* Дослідження сполук, що переганяються з водяною парою, листя тополі волосисто-плідної // *Norwegian J. of development of the International Science*. – 2019. – V. 1, N 37. – P. 40–43.
9. *Altantsetseg Sh., Shatar S., Amarjargal A. et al.* Chemical composition of the essential oil of *Populus laurifolia* Ledeb. from Mongolian Dzungarian Gobi / *Матер. між. науч.-практ. конф. «Географія, екологія Алтая: состояние, охрана и устойчивое развитие»*, 27–28 октября 2017 г., Горно-Алтайск. – С. 61–64.
10. *Stanciauskaite M., Marksa M., Liaudanskas M. et al.* Extracts of Poplar Buds (*Populus balsamifera* L., *Populus nigra* L.) and Lithuanian Propolis: Comparison of Their Composition and Biological Activities // *Plants*. – 2021. – N 10 (5). – P. 828. <https://doi.org/10.3390/plants10050828>

#### References

1. *Borodina N. V.* Farmakognostichne doslidzhennia roslin rodyni Verbovi ta stvorennia na yikh osnovi likarskykh zasobiv: dys. ... dokt. farm. nauk: 15.00.02. – Kharkiv, 2021. – 575 s.
2. *Poblocka-Olech L., Migas P., Krauze-Baranowska M.* TLC determination of some flavanones in the buds of different genus *Populus* species and hybrids // *Acta Pharmaceutica*. – 2018. – N 68 (2). – P. 199–210. <https://doi.org/10.2478/acph-2018-0018>
3. *Kurkin V. A., Kupriyanova E. A.* Sravnitelnoe issledovanie flavonoidnogo sostava listev farmakopeynykh vidov roda *Populus* // *Himiya rastitelnogo syrira*. – 2020. – № 1. – S. 117–124. <https://doi.org/10.14258/jcrpm.2020015818>
4. *Kupriyanova E. A.* Sravnitelnoe farmakognosticheskoe issledovanie predstaviteley roda topol (*Populus* L.): dis. ... kand. farm. nauk: 14.04.02. – Samara, 2020. – 209 s.
5. *Poblocka-Olech L., Inkielewicz-Stepniak I., Krauze-Baranowska M.* Antiinflammatory and antioxidative effects of the buds from different species of *Populus* in human gingival fibroblast cells: role of bioflavanones // *Phytomedicine*. – 2019. – V. 56. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.015>
6. *Kus P. M., Okinczyc P., Jakovljevic M. et al.* Development of supercritical CO<sub>2</sub> extraction of bioactive phytochemicals from black poplar (*Populus nigra* L.) buds followed by GC–MS and UHPLC–DAD–QqTOF–MS // *J. Pharm. Biomed. Analysis*. – 2018. – V. 158. – P. 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.041>
7. *Krechun A. V., Mykhailenko O. A., Kovalev V. N.* Analysis of essential oils from several hybrid *Iris* varieties // *Chem. Nat. Compd.* – 2020. – N 56. – P. 361–363. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03033-y>
8. *Rudnyk A. M.* Doslidzhennia spoluk, shcho perehoniaiutsia z vodianoiu paroiu, lystia topoli volosystoplidnoi // *Norwegian J. of development of the International Science*. – 2019. – V. 1, N 37. – P. 40–43.
9. *Altantsetseg Sh., Shatar S., Amarjargal A. et al.* Chemical composition of the essential oil of *Populus laurifolia* Ledeb. from Mongolian Dzungarian Gobi / *Mater. mezhd. nauch.-prakt. konf. «Geografiya, ekologiya Altaya: sostoyanie, ohrana i ustoychivoe razvitie»*, 27–28 oktyabrya 2017 g., Gorno-Altaysk. – S. 61–64.
10. *Stanciauskaite M., Marksa M., Liaudanskas M. et al.* Extracts of Poplar Buds (*Populus balsamifera* L., *Populus nigra* L.) and Lithuanian Propolis: Comparison of Their Composition and Biological Activities // *Plants*. – 2021. – N 10 (5). – P. 828. <https://doi.org/10.3390/plants10050828>

Надійшло до редакції 21 квітня 2021 р.

Прийнято до друку 22 травня 2021 р.

А. М. Рудник (<https://orcid.org/0000-0003-2860-0967>)

Запорізький державний медичний університет

#### ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЛУК, ЩО ПЕРЕГАНЯЮТЬСЯ З ВОДЯНОЮ ПАРОЮ, ЛИСТЯ *POPULUS LAURIFOLIA* LEDEB.

**Ключові слова:** *Populus laurifolia* Ledeb., вербові, листя, сполуки, що переганяються з водяною парою, хромато-мас-спектрометрія

#### А Н О Т А Ц І Я

Одними з перспективних видів для внесення до Державної фармакопеї України є рослини роду тополя (*Populus* L.). На сьогодні накопичено великий досвід застосування екстрактів із бруньок, листя і кори різних видів тополь у народній й офіціальній медицині як ефективних протизапальних, жарознижувальних, анальгетичних, антибактеріальних засобів. За даними літератури, фармакопейною сировиною в деяких державах світу є тільки бруньки тополь. Як новий вид лікарської рослинної сировини, представляє інтерес і листя тополь, оскільки воно має близький до бруньок хімічний склад, заготовляти цей вид сировини значно легше і можливий об'єм заготівлі сировини значно більший.

Тополь лавролиста (*Populus laurifolia* Ledeb.) належить до секції Бальзамічні тополі (*Tacamahaca*). В Україні її вирощують у лісовій культурі, використовують для озеленення і створення полезахисних насаджень.

Продовжуючи комплексне фармакогностичне вивчення сировини рослин роду Тополь, метою роботи було дослідження складу та вмісту сполук, що переганяються з водяною парою, листя тополі лавролистої, яку культивують в Україні.

Листя для досліджень заготовляли у червні 2019 року з дерев, що ростуть по берегах Муромського водосховища у с. Руські Тишки Харківського р-ну Харківської області (50°09'30" с. ш. 36°29'10" в. д.). Компонентний склад сполук, що переганяються з водяною парою, досліджували на хроматографі Agilent Technologies 6890N (США) із мас-спектрометричним детектором 5973N.

Встановлено, що загальний вміст сполук, що переганяються з водяною парою, становив 2 126,1 мг/кг. Ідентифіковано 46 сполук. Серед ідентифікованих компонентів частка терпеноїдів становить 20 сполук загальним вмістом 1 444 мг/кг, решта 26 сполук – ароматичні сполуки (256,2 мг/кг) та сполуки різних груп (216,8 мг/кг). Домінуючими за вмістом виявились: β-евдесмол – 776,4 мг/кг, γ-евдесмол – 298 мг/кг, α-бисаболол – 125,9 мг/кг, евгенол – 70,9 мг/кг.

Одержані дані свідчать про багатий хімічний склад листя тополі лавролистої і є підставою для подальшого поглибленого вивчення цієї сировини, для оцінки можливості використання її як лікарської.

А. М. Рудник (<https://orcid.org/0000-0003-2860-0967>)

Запорожский государственный медицинский университет

#### ИССЛЕДОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ, ПЕРЕГОНЯЮЩИХСЯ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ, ЛИСТЬЕВ *POPULUS LAURIFOLIA* LEDEB.

**Ключевые слова:** *Populus laurifolia* Ledeb., вербовые, листья, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Одними из перспективных видов для внесения в Государственную фармакопею Украины являются растения рода тополь (*Populus* L.). Сегодня накоплен большой опыт применения экстрактов из почек, листьев и коры разных видов тополей в народной и официальной медицине в качестве эффективных противовоспалительных, жаропонижающих, анальгетических, антибактериальных средств. По данным литературы, в некоторых странах мира фармакопейным сырьем являются только почки тополей.

Как новый, перспективный вид лекарственного растительного сырья представляют интерес именно листья тополей, поскольку они имеют близкий к почкам химический состав, заготавливать их значительно легче и возможный объем заготовки сырья значительно больше.

Тополь лавролиственный (*Populus laurifolia* Ledeb.) отнесен к секции бальзамических тополей (*Tacamahaca*). В Украине его выращивают в лесной культуре, используют для озеленения и создания защитных насаждений.

Продолжая комплексное фармакогностическое изучение сырья растений рода Тополь, целью этой работы было изучение состава и содержания соединений, перегоняющихся с водяным паром, листьев тополя лавролистного, культивируемого в Украине.

Листья для исследований заготавливали в июне 2019 года с деревьев, растущих по берегам Муромского водохранилища в селе Русские Тишки Харьковской области (50°09'30" с. ш. 36°29'10" в. д.). Компонентный состав соединений, перегоняющихся с водяным паром, исследовали на хроматографе Agilent Technologies 6890N (США) с масс-спектрометрическим детектором 5973N.

Установлено, что общее содержание соединений, перегоняющихся с водяным паром, составило 2 126,1 мг/кг. Идентифицировано 46 соединений. Среди них доля терпеноидов составляет 20 соединений общим содержанием 1 444 мг/кг, остальные 26 соединений – ароматические вещества (256,2 мг/кг) и соединения различных групп (216,8 мг/кг). Доминирующими по содержанию оказались: β-эвдесмол – 776,4 мг/кг, γ-эвдесмол – 298 мг/кг, α-бисаболол – 125,9 мг/кг, эвгенол – 70,9 мг/кг.

Полученные данные свидетельствуют о богатом химическом составе листьев тополя лавролистного и являются основанием для углубленного изучения этого вида растительного сырья, для оценки возможности применения его как лекарственного.

A. M. Rudnyk (<https://orcid.org/0000-0003-2860-0967>)

Zaporizhzhia State Medical University

THE STUDY OF COMPOUNDS DISTILLED WITH WATER VAPOR OF *POPULUS LAURIFOLIA* LEDEB. LEAVES

**Key words:** *Populus laurifolia* Ledeb., willow family, leaves, compounds distilled with water vapor, gas chromatography-mass spectrometry

A B S T R A C T

Poplar plants (*Populus* L.) are one of the promising species for inclusion in the State Pharmacopoeia of Ukraine. To date, extensive experience has been accumulated in the use of extracts from buds, leaves and bark of various types of poplars in folk and official medicine as effective anti-inflammatory, antipyretic, analgetic, antibacterial agents. According to literature data only buds are pharmacopoeial raw materials in some countries of the world.

Poplar leaves are of interest as a new promising type of medicinal plant raw material, since they have a chemical composition close to the buds, moreover, they are much easier to harvest and the possible volume of raw materials procurement is much larger.

The laurel-leaf poplar (*Populus laurifolia* Ledeb.) is assigned to the section of balsamic poplars (*Tacamahaca*). It is grown in forest culture, used for landscaping and creation of field-protective plantations in Ukraine.

Continuing a comprehensive pharmacognostic study of raw materials of plants of the genus poplar, purpose of this work was to study composition and content of compounds distilled with water vapor of leaves of laurel-leaf poplar cultivated in Ukraine.

Leaves for research were harvested in June 2019, from trees growing on the shores of the Murom reservoir in the village of Russkiye Tishki, Kharkiv region (50°09'30"N 36°29'10"E). The composition of compounds distilled in water vapor was investigated on Agilent Technologies 6890N (USA) chromatograph with a 5973N mass spectrometric detector.

The total content of compounds distilled with water vapor was 2 126.1 mg/kg. 46 compounds were identified. Terpenoids were presented by 20 compounds with a total content 1 444 mg/kg, the remaining 26 compounds were aromatic substances (256.2 mg/kg) and compounds of various groups (216.8 mg/kg). The dominant compounds in content were  $\beta$ -eudesmol (776.4 mg/kg),  $\gamma$ -eudesmol (298 mg/kg),  $\alpha$ -bisabolol (125.9 mg/kg), eugenol (70.9 mg/kg).

The data obtained indicate the rich chemical composition of leaves of laurel-leaf poplar and are the basis for further in-depth study of this raw material for assessment the possibility of using it as a medicine.

*Електронна адреса для листування з автором: [antiru@meta.ua](mailto:antiru@meta.ua)*

(Рудник А. М.)



Т. М. ГОНТОВА (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.,  
В. П. ГАПОНЕНКО (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>), канд. фарм. наук, доцент,  
В. В. МАШТАЛЕР (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>), канд. фарм. наук, доцент,  
О. С. МАЛА (<https://orcid.org/0000-0002-5911-8236>), канд. фарм. наук, доцент,  
М. А. КУЛАГІНА (<https://orcid.org/0000-0002-2024-7604>), канд. фарм. наук, доцент  
*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ЛИСТІ РОДОДЕНДРОНУ ЖОВТОГО (*RHODODENDRON LUTEUM SWEET*)

**Ключові слова:** *Rhododendron luteum* Sweet, листя, жирні кислоти, органічні кислоти, газова хромато-мас-спектрометрія

---

T. M. GONTOVA (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
V. P. GAPONENKO (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),  
V. V. MASHTALER (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),  
O. S. MALA (<https://orcid.org/0000-0002-5911-8236>),  
M. A. KULAGINA (<https://orcid.org/0000-0002-2024-7604>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## RESEARCH OF FATTY AND ORGANIC ACIDS IN *RHODODENDRON LUTEUM* SWEET LEAVES

**Key words:** *Rhododendron luteum* Sweet, leaves, fatty acids, organic acids, gas chromatography-mass spectrometry

---

У сучасній медицині набувають все більшого розповсюдження лікарські препарати на основі рослинної сировини. Лікування рослинними препаратами є ефективним завдяки комплексному впливу біологічно активних речовин на організм людини з мінімальною побічних дією. Рід рододендрон (*Rhododendron L.*) є найчисленнішим із родини вересові (*Ericaceae*), включає листопадні та вічно-зелені кущі та дерева [1, 2]. Рослини ростуть на бідних ґрунтах із високою вологістю повітря. Рододендрони в дикому стані найчастіше зустрічаються у районах із помірним та субтропічним кліматом, інколи у субарктичній зоні. Поширені у Північно-Східній Азії, Північній Америці, Південному Китаї, Гімалаях, Японії, Новій Гвінеї, на північному сході Австралії [3, 4, 5]. В Україні в природних умовах можна зустріти тільки два види: рододендрон жовтий (*Rhododendron luteum* Sweet) у Поліссі та рододендрон карпатський (*Rhododendron myrtifolium* Schott & Kotschy) на схилах Карпат. Територія можливої заготівлі сировини рододендрону жовтого включає райони Житомирської, Рівненської, Хмельницької та Волинської областей. Цей вид також розповсюджений у Поліському природному заповіднику (північ Житомирської області). Заготовляють квітки та листя у період масового цвітіння. Рододендрон жовтий широко культивується як зимостійкий декоративний кущ із жовтими яскравими суцвіттями та незвично забарвленим осіннім листям [6, 7].

Рододендрон жовтий – це лікарська, ефіроолійна, інсектицидна, танідоносна та медоносна рослина. Варті уваги цілющі властивості рододендрону при серцево-судинних захворюваннях: настоянка з листя збільшує силу серцевих скорочень, знижує венозний тиск, підсилює кровотік. Також настій із листя рододендрону жовтого рекомендують для лікування ревматизму, подагри, вегетативних неврозів, епілепсії [8]. Препарати на основі сировини цієї рослини мають протигрибкову, протизапальну, протипухлинну, тонізуючу, сечогінну, антимікробну та бактерицидну дію [8–11].

© Колектив авторів, 2021

Хімічний склад рододендрону жовтого вивчений недостатньо. Відомо, що листя містять вітамін С, амінокислоти, органічні кислоти, ефірні олії, дубильні речовини, флавоноїди, гидроксикоричні кислоти, тритерпенові сполуки, арбутин, похідні андромедолу [12].

**Метою** роботи було визначення компонентного складу та вмісту жирних і органічних кислот у листі рододендрону жовтого (*Rhododendron luteum* Sweet) методом газової хромато-мас-спектрометрії.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом вивчення слугували листя рододендрону жовтого, зібрані на території ботанічного саду Харківського національного педагогічного університету ім. Г. С. Сковороди у червні 2019 р. у період масового цвітіння (район заготівлі – Харківська область). Сушили сировину відповідно до вимог Державної фармакопеї України 2.0. [13].

Газове хромато-мас-спектрометричне дослідження компонентного складу та вмісту жирних і органічних кислот у листі досліджуваної рослини здійснювали на хроматографі моделі Agilent Technologies 6890 із мас-спектрометричним детектором 5973 (США) [14, 15]. Умовами хроматографування були: хроматографічна колонка – капілярна INNOWAX внутрішнім діаметром 0,25 мм і завдовжки 30 м; швидкість газу-носія (гелій) – 1,2 мл/хв; температура введення проби – 250 °С; температура термостата – від 50 до 320 °С зі швидкістю зміни 4 °С/хв.

Розчин для випробування готували за методикою – до 50 мг висушеної рослинної сировини у віалі на 2 мл додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекану в гексані) та 1,0 мл метилюючого агента (14%  $\text{BCl}_3$  у метанолі, Supelco 3-3033). Суміш витримували у герметично закритій віалі 8 год при 65 °С. За цей час із рослинного матеріалу екстрагується жирне масло, відбувається його гідроліз на складові жирні кислоти та їх метилювання. Реакційну суміш зливали з осаду рослинного матеріалу та вливали 1 мл дистильованої води. Для вилучення метилових ефірів жирних кислот додавали 0,2 мл хлористого метилену, обережно струшували кілька разів протягом години. Одержаний екстракт метилових ефірів хроматографували.

Хід процесу хроматографування – введення проби (2 мкл) у хроматографічну колонку виконували в режимі splitless, швидкість введення становила 1,2 мл/хв протягом 0,2 хв.

Ідентифікацію жирних та органічних кислот здійснювали за мас-спектрами, що входять до бібліотеки мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST.

Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту. Розрахунок вмісту компонентів робили за формулою:

$$C = K_1 \cdot K_2 \cdot 1\,000, \text{ мг/кг,}$$

де  $K_1 = \Pi_1/\Pi_2$  ( $\Pi_1$  – площа піка досліджуваної речовини,  $\Pi_2$  – площа піка стандарту);  $K_2 = 50/M$  (50 – вага внутрішнього стандарту (мкг), введеного у зразок,  $M$  – навеска зразка (мг)).

Статистичну обробку результатів виконували відповідно до вимог ДФУ 2.0 із використанням програми «SPSS Statistics 26.0» [13].

### **Результати дослідження та обговорення**

Результати дослідження якісного складу та кількісного вмісту жирних та органічних кислот листя рододендрону жовтого наведено у табл. 1, 2. Хроматограму хромато-мас-спектрального вивчення подано на рисунку.

**Кількісний вміст жирних кислот у листі рододендрону жовтого  
(*Rhododendron luteum Sweet*)**

| № з/п | Найменування кислоти       | Час утримання | Вміст, мг/кг     |
|-------|----------------------------|---------------|------------------|
| 1     | Капронова кислота          | 5,14          | 68,17 ± 2,13     |
| 2     | Лауринова кислота          | 18,51         | 58,17 ± 1,96     |
| 3     | Міристинова кислота        | 22,14         | 195,85 ± 4,17    |
| 4     | Пентадецилова кислота      | 23,91         | 136,10 ± 2,13    |
| 5     | Пальмітинова кислота       | 25,76         | 3 276,20 ± 79,56 |
| 6     | Пальмітолеїнова кислота    | 26,31         | 167,87 ± 4,08    |
| 7     | Маргарінова кислота        | 27,58         | 162,71 ± 3,72    |
| 8     | Стеаринова кислота         | 29,23         | 342,25 ± 8,59    |
| 9     | Олеїнова кислота           | 29,51         | 736,78 ± 18,97   |
| 10    | Лінолева кислота           | 30,26         | 865,67 ± 22,46   |
| 11    | Ліноленова кислота         | 31,28         | 1 617,65 ± 40,58 |
| 12    | 2-Оксипальмітинова кислота | 32,40         | 141,21 ± 3,62    |
| 13    | Арахінова кислота          | 32,45         | 109,53 ± 2,79    |
| 14    | Генейкоцилова кислота      | 33,88         | 46,33 ± 1,03     |
| 15    | Бегенова кислота           | 35,34         | 177,51 ± 4,69    |
| 16    | Трикоцилова кислота        | 36,53         | 116,42 ± 2,85    |
| 17    | Лігноцеринова кислота      | 38,19         | 225,68 ± 6,49    |

Примітка:  $n = 3, p \leq 0,05$ .

**Кількісний вміст органічних кислот у листі рододендрону жовтого  
(*Rhododendron luteum Sweet*)**

| №з/п | Найменування кислоти            | Час утримання | Вміст, мг/кг     |
|------|---------------------------------|---------------|------------------|
| 1    | Щавлева кислота                 | 11,375        | 1685,65 ± 41,27  |
| 2    | Малонова кислота                | 12,920        | 689,10 ± 17,53   |
| 3    | Фумарова кислота                | 13,924        | 104,73 ± 3,46    |
| 4    | Левулінова кислота              | 14,699        | 324,75 ± 8,29    |
| 5    | Бурштинова кислота              | 14,733        | 724,91 ± 18,36   |
| 6    | Бензойна кислота                | 15,965        | 118,92 ± 2,74    |
| 7    | Фенілоцтова кислота             | 17,700        | 58,65 ± 1,97     |
| 8    | Саліцилова кислота              | 18,112        | 74,53 ± 2,08     |
| 9    | 2-Окси-3-метилплютарова кислота | 20,466        | 57,90 ± 1,46     |
| 10   | Яблучна кислота                 | 21,726        | 1310,82 ± 33,19  |
| 11   | Азелаїнова кислота              | 25,083        | 226,10 ± 5,64    |
| 12   | Лимонна кислота                 | 28,787        | 8680,30 ± 205,79 |
| 13   | Ізо-лимонна кислота             | 31,023        | 4106,85 ± 102,28 |
| 14   | Ванілінова кислота              | 32,239        | 353,03 ± 8,67    |
| 15   | <i>p</i> -Кумарова кислота      | 34,241        | 312,62 ± 7,45    |
| 16   | Гексадекандикарбонова кислота   | 36,538        | 47,20 ± 1,18     |
| 17   | <i>p</i> -Оксибензойна кислота  | 37,107        | 81,98 ± 2,04     |
| 18   | Сиренева кислота                | 37,514        | 154,72 ± 3,72    |
| 19   | Гентизинова кислота             | 37,910        | 187,76 ± 4,69    |
| 20   | Ферулова кислота                | 39,971        | 155,41 ± 3,84    |

Примітка:  $n = 3, p \leq 0,05$ .

У листі рододендрону жовтого виявлено 37 речовин. Жирнокислотний склад представлений 17 сполуками, що віднесені до насичених, мононенасичених та поліненасичених жирних кислот. Серед насичених кислот переважала пальмітинова кислота (3 276,2 мг/кг), що підтверджує дані літератури щодо значного вмісту цієї кислоти для сировини представників роду *Rhododendron* [16]. Серед мононенасичених кислот за кількісним вмістом домінувала олеїнова кислота (736,78 мг/кг), серед поліненасичених – ліноленова (1 617,65 мг/кг). Відомо, що ліноленова кислота належить до групи омега-3 жирних кислот, які мають позитивний вплив на організм людини: покращують синтез білка, стабілізують клітинні мембрани, надають еластичності судинам, зменшують кількість «поганого» холестерину, захищають серце [17, 18].

У найменших кількостях містилися генейкоцилова (46,33 мг/кг), лауринова (58,17 мг/кг) та капронова (68,17 мг/кг) кислоти, які відносять до насичених жирних кислот.

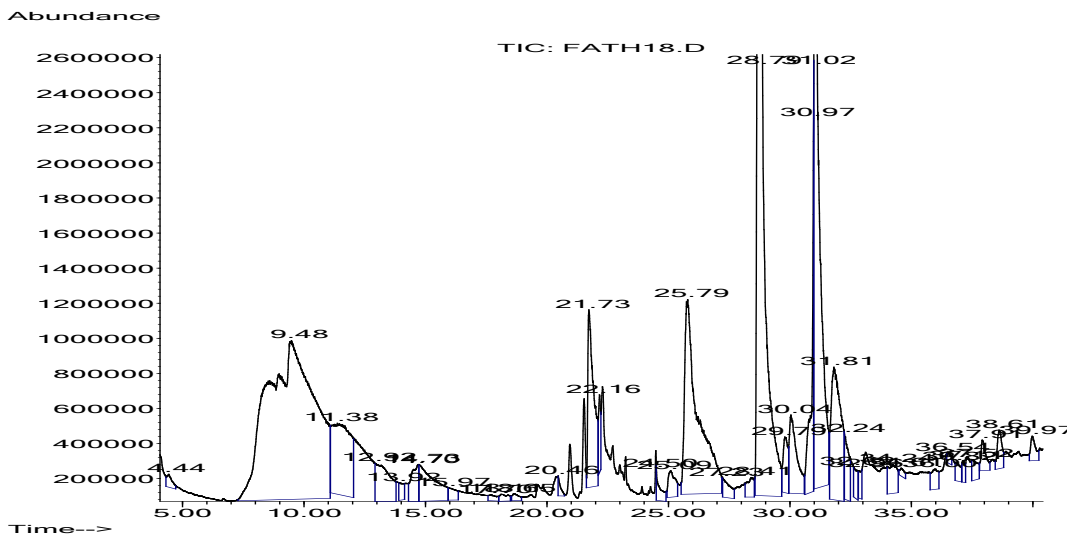


Рис. Хроматограма хромато-мас-спектрального вивчення жирних та органічних кислот у листі рододендрону жовтого (*Rhododendron luteum Sweet*)

Під час дослідження листя рододендрону жовтого встановлено наявність у сировині 20 органічних кислот (табл. 2). За кількісним вмістом домінували лимонна (8 680,30 мг/кг) та ізо-лимонна (4 106,85 мг/кг) кислоти. У значних кількостях містилися шавлева (1 685,65 мг/кг) та яблучна (1 310,82 мг/кг) кислоти. Серед похідних гідроксибензойної кислоти у більшій кількості була наявна гентизинова (187,76 мг/кг) кислота, серед похідних гідроксикоричної кислоти – *p*-кумарова (312,62 мг/кг).

## Висновки

1. Вперше вивчено якісний склад та кількісний вміст жирних та органічних кислот у листі рододендрону жовтого (*Rhododendron luteum Sweet*) методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектором.

2. У результаті виконаного дослідження ідентифіковано 37 речовин. Встановлено наявність 17 жирних кислот, серед яких 13 насичених, 2 мононенасичені та 2 поліненасичені. За вмістом серед насичених кислот домінувала пальмітинова кислота (3 276,2 мг/кг), серед мононенасичених – олеїнова (736,78 мг/кг), серед поліненасичених кислот – ліноленова (1 617,65 мг/кг).

3. Ідентифіковано та визначено вміст 20 органічних кислот, серед яких у значних кількостях містилися лимонна (8 680,30 мг/кг), ізо-лимонна (4 106,85 мг/кг), шавлева (1 685,65 мг/кг) та яблучна (1 310,82 мг/кг) кислоти. За кількісним вмістом серед по-

хідних гідроксибензойної кислоти домінувала гентизинова (187,76 мг/кг) кислота; серед похідних гідроксикоричної кислоти – *p*-кумарова (312,62 мг/кг).

4. Результати експериментального дослідження листя рододендрону жовтого засвідчують наявність різноманітного та широкого спектра жирних та органічних кислот, завдяки чому можна зробити висновок про перспективність подальшого фармакогностичного вивчення цієї сировини з метою розроблення лікарських засобів із мембраностабілізуючою та протизапальною активністю.

#### Список використаної літератури

1. *Namgaya S., Sriditha K.* Distribution pattern of the genus *Rhododendron* in Bhutan Himalayan range // *Science Asia*. – 2020. – V. 46, N 4. – P. 429–435. <https://doi.org/10.3906/biy-0808-15>
2. *Sosnovsky Y., Nachychko V., Prokopiv A. et al.* Leaf architecture in *Rhododendron* subsection *Rhododendron* (*Ericaceae*) from the Alps and Carpathian Mountains: Taxonomic and evolutionary implications // *Flora*. – 2017. – V. 230. – P. 26–38. <https://doi.org/10.1016/j.flora.2017.03.003>
3. *Suwal M. K., Vetaas O. R.* Climatic variables determining *Rhododendron* sister taxa distributions and distributional overlaps in the Himalayas // *Frontiers of Biogeography*. – 2017. – V. 9, N 3. <http://dx.doi.org/10.21425/F59334911>. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/6dg4d5g1>
4. *Tokuoka Y., Hayakawa H., Hashigoe K.* Spatial distribution and environmental preferences of a threatened species (*Rhododendron uwaense*) and two common species (*R. dilatatum* var. *decandrum* and *R. weyrichii*) in southwestern Japan // *J. Forest Res.* – 2020. – V. 25, N 2. – P. 113–119. <https://doi.org/10.1080/013416979.2020.1742857>
5. *Horn C. N.* Taxonomy, ecology, and distribution of the genus *Rhododendron* (*Ericaceae*) in South Carolina // *Castanea*. – 2019. – V. 84, N 1. – P. 33–44. <https://doi.org/10.2179/0008-7475.84.1.33>
6. *Вегера Л. В., Мазуренко В. Д.* Створення стійких фітоценозів рододендронових садів в умовах України: передумови та підходи // *Науковий вісн. НЛТУ України*. – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 14–17. <https://doi.org/10.15421/40280602>
7. *Осинов М. Ю., Третьякова С. О., Войтовська В. І.* Історичні аспекти інтродукції рододендронів у світі та Україні // Achievements and prospects of modern scientific research: Abstracts of the 4<sup>th</sup> International scientific and practical conference. Editorial EDULCP, March 7–9, 2021, Buenos Aires, Argentina. – Buenos Aires, Argentina, 2021. – P. 43–55. <https://sci-conf.com.ua/iv-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-achievements-and-prospects-of-modern-scientific-research-7-9-marta-2021-goda-buenos-aires-argentina-arhiv/>
8. *Popescu R., Kopp B.* The genus *Rhododendron*: An ethnopharmacological and toxicological review // *J. Ethnopharmacol.* – 2013. – V. 147, N 1. – P. 42–62. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.022>
9. *Ertürk Ö., Pehlivan Karakaş F., Pehlivan D. et al.* The Antibacterial and Antifungal Effects of *Rhododendron* Derived Mad Honey and Extracts of Four *Rhododendron* Species // *Turk. J. Biol.* – 2009. – V. 33. – P. 151–158. <https://doi.org/10.3906/biy-0808-15>
10. *Demir S., Turan I., Aliyazicioglu Y.* Selective cytotoxic effect of *Rhododendron luteum* extract on human colon and liver cancer cells // *J. B.U.ON.* – 2016. – V. 24, N 1. – P. 883–888. <https://doi.org/10.18016/ksutarimdoga.vi.421283>
11. *Mahomoodally M. F., Sieniewska E., Sinan K. I. et al.* Utilisation of *Rhododendron luteum* Sweet bioactive compounds as valuable source of enzymes inhibitors, antioxidant, and anticancer agents // *Food and Chem. Toxicol.* – 2020. – V. 135. – P. 111052. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111052>
12. *Alan S., Kürçüoğlu M., Göger F. et al.* Morphological, Chemical and Indumentum Characteristics of *Rhododendron luteum* Sweet *Ericaceae* // *Pakistan J. Botany*. – 2010. – 42(6). – P. 3729–3737. <http://doi.org/10.25135/rnp.50.17.11.070>
13. Державна фармакопея України: у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
14. *Kovalyova A. M., Ilina T. V., Osmachko A. P. et al.* Carboxylic Acids from Herbs of *Veronica austriaca*, *V. cuneifolia* and *V. armena* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2020. – V. 56, N 6. – P. 1111–1113. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03238-1>
15. *Смойловська Г. П.* Хромато-мас-спектрометричне визначення летких компонентів кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.) // *Фармац. журн.* – 2015. – № 6. – С. 73–77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.15.03>
16. *Carballeira N. M., Cartagena M., Tasdemir D.* Fatty Acid Composition of Turkish *Rhododendron* Species // *J. American Oil Chemists' Society*. – 2008. – V. 85, N 7. – P. 605. <https://doi.org/10.1007/s11746-008-1233-y>
17. *Desale S. E., Chinnathambi S.*  $\alpha$ -Linolenic acid modulates phagocytosis and endosomal pathways of extracellular Tau in microglia // *Cell Adhesion & Migration*. – 2021. – V. 15, N 1. – P. 84–100. <https://doi.org/10.1080/19336918.2021.1898727>
18. *Kaveh M., Eftekhari N., Boskabady M. H.* The effect of alpha linolenic acid on tracheal responsiveness, lung inflammation, and immune markers in sensitized rats // *Iranian J. Basic Med. Sci.* – 2019. – V. 22, N 3. – P. 255–261. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.27381.6684>



## References

1. Namgaya S., Sriditha K. Distribution pattern of the genus *Rhododendron* in Bhutan Himalayan range // Science Asia. – 2020. – V. 46, N 4. – P. 429–435. <https://doi.org/10.3906/biy-0808-15>
2. Sosnovsky Y., Nachychko V., Prokopiv A. et al. Leaf architecture in *Rhododendron* subsection *Rhododendron* (*Ericaceae*) from the Alps and Carpathian Mountains: Taxonomic and evolutionary implications // Flora. – 2017. – V. 230. – P. 26–38. <https://doi.org/10.1016/j.flora.2017.03.003>
3. Suwal M. K., Vetaas O. R. Climatic variables determining *Rhododendron* sister taxa distributions and distributional overlaps in the Himalayas // Frontiers of Biogeography. – 2017. – V. 9, N 3. <http://dx.doi.org/10.21425/F59334911>. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/6dg4d5g1>
4. Tokuoka Y., Hayakawa H., Hashigoe K. Spatial distribution and environmental preferences of a threatened species (*Rhododendron uwaense*) and two common species (*R. dilatatum* var. *decandrum* and *R. weyrichii*) in southwestern Japan // J. Forest Res. – 2020. – V. 25, N 2. – P. 113–119. <https://doi.org/10.1080/013416979.2020.1742857>
5. Horn C. N. Taxonomy, ecology, and distribution of the genus *Rhododendron* (*Ericaceae*) in South Carolina // Castanea. – 2019. – V. 84, N 1. – P. 33–44. <https://doi.org/10.2179/0008-7475.84.1.33>
6. Vehera L. V., Mazurenko V. D. Stvorennia stiikykh fitosenoziv rododendronovykh sadiv v umovakh Ukrainy: peredumovy ta pidkhody // Naukovyi visn. NLTU Ukrainy. – 2018. – T. 28, № 6. – S. 14–17. <https://doi.org/10.15421/40280602>
7. Osipov M. Yu., Tretiakova S. O., Voitovska V. I. Istorychni aspekty introduksii rododendroniv u sviti ta Ukraini // Achievements and prospects of modern scientific research: Abstracts of the 4<sup>th</sup> International scientific and practical conference. Editorial EDULCP, March 7–9, 2021, Buenos Aires, Argentina. – Buenos Aires, Argentina, 2021. – P. 43–55. <https://sci-conf.com.ua/iv-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-achievements-and-prospects-of-modern-scientific-research-7-9-marta-2021-goda-buenos-ajres-argentina-arhiv/>
8. Popescu R., Kopp B. The genus *Rhododendron*: An ethnopharmacological and toxicological review // J. Ethnopharmacol. – 2013. – V. 147, N 1. – P. 42–62. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.022>
9. Ertürk Ö., Pehlivan Karakaş F., Pehlivan D. et al. The Antibacterial and Antifungal Effects of *Rhododendron* Derived Mad Honey and Extracts of Four *Rhododendron* Species // Turk. J. Biol. – 2009. – V. 33. – P. 151–158. <https://doi.org/10.3906/biy-0808-15>
10. Demir S., Turan I., Aliyazicioglu Y. Selective cytotoxic effect of *Rhododendron luteum* extract on human colon and liver cancer cells // J. B.U.ON. – 2016. – V. 24, N 1. – P. 883–888. <https://doi.org/10.18016/ksutarimdog.vi.421283>
11. Mahomoodally M. F., Sienawska E., Sinan K. I. et al. Utilisation of *Rhododendron luteum* Sweet bioactive compounds as valuable source of enzymes inhibitors, antioxidant, and anticancer agents // Food and Chem. Toxicol. – 2020. – V. 135. – P. 111052. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111052>
12. Alan S., Kürkçüoğlu M., Göger F. et al. Morphological, Chemical and Indumentum Characteristics of *Rhododendron luteum* Sweet *Ericaceae* // Pakistan J. Botany. – 2010. – 42(6). – P. 3729–3737. <http://doi.org/10.25135/rnp.50.17.11.070>
13. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: u 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
14. Kovalyova A. M., Ilina T. V., Osmachko A. P. et al. Carboxylic Acids from Herbs of *Veronica austriaca*, *V. cuneifolia* and *V. armena* // Chemistry of Natural Compounds. – 2020. – V. 56, N 6. – P. 1111–1113. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03238-1>
15. Smoilovska H. P. Khromato-mas-spektrometrychne vyznachennia letkykh komponentiv kropyvy dvodomnoi (*Urtica dioica* L.) // Farmats. zh. – 2015. – № 6. – S. 73–77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.15.03>
16. Carballeira N. M., Cartagena M., Tasdemir D. Fatty Acid Composition of Turkish *Rhododendron* Species // J. American Oil Chemists' Society. – 2008. – V. 85, N 7. – P. 605. <https://doi.org/10.1007/s11746-008-1233-y>
17. Desale S. E., Chinnathambi S.  $\alpha$ -Linolenic acid modulates phagocytosis and endosomal pathways of extracellular Tau in microglia // Cell Adhesion & Migration. – 2021. – V. 15, N 1. – P. 84–100. <https://doi.org/10.1080/19336918.2021.1898727>
18. Kaveh M., Eftekhari N., Boskabady M. H. The effect of alpha linolenic acid on tracheal responsiveness, lung inflammation, and immune markers in sensitized rats // Iranian J. Basic Med. Sci. – 2019. – V. 22, N 3. – P. 255–261. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.27381.6684>

Надійшла до редакції 6 травня 2021 р.  
Прийнято до друку 19 травня 2021 р.

Т. М. Гонтова (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
В. П. Гапоненко (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),  
В. В. Машталер (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),  
О. С. Мала (<https://orcid.org/0000-0002-5911-8236>),  
М. А. Кулагіна (<https://orcid.org/0000-0002-2024-7604>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

#### ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ЛИСТІ РОДОДЕНДРОНУ ЖОВТОГО (*RHODODENDRON LUTEUM SWEET*)

**Ключові слова:** *Rhododendron luteum Sweet*, листя, жирні кислоти, органічні кислоти, газова хромато-мас-спектрометрія

#### АН О Т А Ц І Я

Рододендрон жовтий (*Rhododendron luteum Sweet*) родини вересові (*Ericaceae*) зустрічається на території України як у дикому стані, так і широко культивується у ботанічних садах, парках, скверах. Використовують листя та суцвіття у разі лікування серцевих захворювань, ревматизму, подагри, порушень нервової системи. Дані літератури щодо хімічного складу стосуються наявності амінокислот, органічних кислот, ефірних олій, сполук фенольної та тритерпенової природи, похідних андромедулу.

Метою роботи було визначення компонентного складу та вмісту жирних і органічних кислот у листі рододендрону жовтого *Rhododendron luteum Sweet* методом газової хромато-мас-спектрометрії.

Об'єктом вивчення було листя рододендрону жовтого, зібране на території ботанічного саду Харківського національного педагогічного університету ім. Г. С. Сковороди у 2019 р. Газове хромато-мас-спектрометричне дослідження компонентного складу та вмісту жирних і органічних кислот у листі досліджуваної рослини здійснювали на хроматографі моделі Agilent Technologies 6890 із мас-спектрометричним детектором 5973.

У листі рододендрону жовтого виявлено та ідентифіковано 37 речовин. Жирні кислоти представлені 17 сполуками. Серед насичених кислот переважала пальмітинова (3 276,2 мг/кг), серед мононенасичених – олеїнова (736,78 мг/кг), серед поліненасичених – ліноленова (1 617,65 мг/кг). У найменших кількостях містилися генейкоцилова (46,33 мг/кг), лауринова (58,17 мг/кг) та капронова (68,17 мг/кг) кислоти, які відносять до насичених жирних кислот. Також встановлено наявність у сировині 20 органічних кислот: за кількісним вмістом домінували лимонна (8 680,30 мг/кг) та ізо-лимонна (4 106,85 мг/кг) кислоти, у значних кількостях містилися щавлева (1 685,65 мг/кг) та яблучна (1 310,82 мг/кг) кислоти. Серед похідних гідроксibenзойної кислоти у більшій кількості була наявна гентизинова (187,76 мг/кг) кислота, серед похідних гідроксикоричної кислоти – *p*-кумарова (312,62 мг/кг).

Вперше методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектором виконано дослідження якісного складу та кількісного вмісту жирних та органічних кислот у листі *Rhododendron luteum Sweet*. Одержані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення сировини з метою розроблення лікарських засобів із мембраностабілізуючою та протизапальною активністю.

Т. Н. Гонтовая (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
В. П. Гапоненко (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),  
В. В. Машталер (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),  
О. С. Малая (<https://orcid.org/0000-0002-5911-8236>),  
М. А. Кулагина (<https://orcid.org/0000-0002-2024-7604>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИРНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ЛИСТЬЯХ РОДОДЕНДРОНА ЖЕЛТОГО (*RHODODENDRON LUTEUM SWEET*)

**Ключевые слова:** *Rhododendron luteum Sweet*, листья, жирные кислоты, органические кислоты, газовая хромато-масс-спектрометрия

#### АН Н О Т А Ц И Я

Рододендрон желтый (*Rhododendron luteum Sweet*) семейства вересковые (*Ericaceae*) встречается на территории Украины как в диком состоянии, так и широко культивируется в ботанических садах, парках, скверах. Используют листья и соцветия для лечения сердечных заболеваний, ревматизма, подагры, нарушений нервной системы. Данные литературы по химическому составу касаются наличия аминокислот, органических кислот, эфирных масел, соединений фенольной и тритерпеновой природы, производных андромедулу.

Целью работы было определение компонентного состава и содержания жирных и органических кислот в листьях рододендрона желтого (*Rhododendron luteum Sweet*) методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

Объектом изучения были листья рододендрона желтого, собранные на территории ботанического сада Харьковского национального педагогического университета им. С. Сковороды в 2019 году. Газовое хромато-масс-спектрометрическое исследование компонентного состава и содержания жирных и органических кислот в листьях исследуемого растения выполняли на хроматографе модели Agilent Technologies 6890 с масс-спектрометрическим детектором 5973.

В листьях рододендрона желтого обнаружено и идентифицировано 37 веществ. Жирные кислоты представлены 17 соединениями. Среди насыщенных жирных кислот преобладала пальмитиновая

(3 276,2 мг/кг), среди моновенасыщенных – олеиновая (736,78 мг/кг), среди полиненасыщенных – линоленовая (1 617,65 мг/кг). В самых меньших количествах содержались гениейкоциловая (46,33 мг/кг), лауриновая (58,17 мг/кг) и капроновая (68,17 мг/кг) кислоты, которые относят к насыщенным жирным кислотам. Также установлено наличие в сырье 20 органических кислот: по количественному содержанию доминировали лимонная (8 680,30 мг/кг) и изо-лимонная (4 106,85 мг/кг) кислоты, в значительных количествах содержались щавелевая (1 685,65 мг/кг) и яблочная (1 310,82 мг/кг) кислоты. Среди производных гидроксibenзойной кислоты в наибольшем количестве присутствовала гентизиновая (187,76 мг/кг) кислота, среди производных гидроксикоричных кислот – *p*-кумаровая (312,62 мг/кг).

Впервые методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором проведено исследование качественного состава и количественного содержания жирных и органических кислот в листьях *Rhododendron luteum* Sweet. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения сырья с целью разработки лекарственных средств с мембраностабилизирующей и противовоспалительной активностью.

T. M. Gontova (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
V. P. Gaponenko (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),  
V. V. Mashtaler (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),  
O. S. Mala (<https://orcid.org/0000-0002-5911-8236>),  
M. A. Kulagina (<https://orcid.org/0000-0002-2024-7604>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

#### RESEARCH OF FATTY AND ORGANIC ACIDS IN RHODODENDRON LUTEUM SWEET LEAVES

**Key words:** *Rhododendron luteum* Sweet, leaves, fatty acids, organic acids, gas chromatography-mass spectrometry

#### ABSTRACT

*Rhododendron luteum* Sweet of the Heath family *Ericaceae* is found on the territory of Ukraine both in the wild and is widely cultivated in botanical gardens, parks, squares. Leaves and inflorescences are used to treat heart disease, rheumatism, gout, and disorders of the nervous system. The literature data on the chemical composition relate to the presence of aminoacids, organic acids, essential oils, phenolic and triterpene compounds, andromedol derivatives.

The aim of the work was to determine the composition and content of fatty and organic acids in the *Rhododendron luteum* Sweet leaves by gas chromatography-mass spectrometry.

The object of the study was the leaves of *Rhododendron luteum* Sweet, collected on the territory of the botanical garden of H. S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University in 2019. Gas chromatography - mass spectrometric study of the component composition and content of fatty and organic acids in the leaves of the studied plant on an Agilent Technologies 6890 chromatograph with a 5973 mass spectrometric detector was carried out.

In *Rhododendron luteum* Sweet leaves 37 substances were found and identified. Fatty acids were represented by 17 compounds. Among saturated fatty acids, palmitic acid (3 276.2 mg/kg) was prevailed, among monounsaturated – oleic (736.78 mg/kg), among polyunsaturated – linolenic (1 617.65 mg/kg). The smallest amounts contained heneucocyclic (46.33 mg/kg), lauric (58.17 mg/kg) and caproic (68.17 mg/kg) acids, which belong to saturated fatty acids. The presence of 20 organic acids in the raw material was also established: citric (8 680.30 mg/kg) and iso-citric (4 106.85 mg/kg) acids dominated in terms of quantitative content; oxalic (1 685.65 mg/kg) and malic (1 310.82 mg/kg) acids were contained in significant amounts. Among the derivatives of hydroxybenzoic acid, the greatest amount was presented by genticic (187.76 mg/kg) acid, among the derivatives of hydroxycinnamic acids – *p*-coumaric (312.62 mg/kg).

For the first time, the qualitative composition and quantitative content of fatty and organic acids in *Rhododendron luteum* Sweet leaves was studied by gas chromatography with a mass spectrometric detector. The obtained results indicate the prospects for further study of raw materials to develop drugs with membrane stabilizing and anti-inflammatory activity.

Електронна адреса для листування з авторами: [vmashtaler7@gmail.com](mailto:vmashtaler7@gmail.com)

(Машталер В. В.)

I. Л. МОНЧАК<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),

I. I. КОНВАЛЮК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>), канд. біол. наук,

A. O. БАЛАНДА<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>), канд. хім. наук,

C. C. ЛУКАШОВ<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>), канд. хім. наук

V. I. МАТЮШОК<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),

V. A. КУНАХ<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>), чл.-кор. НАН України,  
д-р біол. наук, проф.,

S. M. ЯРМОЛЮК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>), д-р хім. наук, проф.,

A. I. СОЛОВ'ЙОВ<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>), д-р мед. наук, проф.

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

<sup>3</sup> Наукова установа ТОВ «Науково-сервісна фірма "ОТАВА"», м. Київ

### ДОСЛІДЖЕННЯ ВАЗОДИЛЯТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН РАУВОЛЬФІЇ ЗМІЇНОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.)

**Ключові слова:** культура тканин *Rauwolfia serpentina*, вазодилітаторна дія,  
 $\alpha$ -адреноблокатори

I. L. MONCHAK<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),

I. I. KONVALYUK<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),

A. O. BALANDA<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),

S. S. LUKASHOV<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),

V. I. MATIUSHOK<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),

V. A. KUNAKH<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),

S. M. YARMOLUK<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>),

A. I. SOLOVIEV<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<sup>1</sup> State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup> Scientific service company «OTAVA» LLC, Kyiv

### STUDY OF THE VASODILATORY EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.

**Key words:** tissue culture of *Rauwolfia serpentina*, vasodilatory effect,  $\alpha$ -adrenoblockers

Важливим завданням фармакології та фармації є пошук та створення нових лікарських засобів рослинного походження [1]. Фітопрепарати характеризуються широким спектром фармакологічної дії та малою токсичністю, що дає змогу використовувати їх тривалий час для профілактики і лікування захворювань. Широке застосування лікарських рослин та препаратів на їх основі зумовлене наявністю в них різноманітних за хімічним складом і дією біологічно активних речовин, які мають здатність м'яко включатися в метаболізм і спричинятимуть мінімальну кількість побічних ефектів.

Для лікування серцевих аритмій застосовують лікарські рослини, які мають антиаритмічну, кардіотонічну та судиннорозширювальну дію. Вазодилітатори покращують обмінні процеси в організмі, сприяють насиченню клітин і тканин киснем, попереджаючи формування серйозних хвороб. Вони стимулюють клітинний метаболізм і енергетичний обмін, підвищуючи мозкову активність. Судиннорозширювальні препарати призначають для лікування гіпертонічної хвороби, мігрені, а також використовують для комплексного лікування різних захворювань, наприклад, при порушеннях периферичного кровообігу і атеросклерозі артерій кінцівок, а також при проблемах сечовипускання, потенції.

© Колектив авторів, 2021

Тропічна рослина раувольфія зміїна (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz) має широкий спектр терапевтичної дії. Відомо, що у коренях цієї рослини накопичується понад 50 індольних алкалоїдів, що мають гіпотензивну, антиаритмічну, седативну, психотропну, протизапальну, антимікробну, антимуtagenну, антипроліферативну, антидіуретичну, антихолінергічну дію [2–4]. Найважливішими з них є аймалін, який має антиаритмічний ефект; аймаліцин та резерпін, здатні знижувати тиск крові та розширювати стінки судин [5]; йохімбін, що має застосування для посилення потенції та нарощування м'язової маси [6, 7].

Перспективним джерелом отримання дефіцитної рослинної сировини, що містить цільові біологічно активні сполуки, може бути культура тканин і клітин лікарських видів рослин [2, 8]. Отримана в умовах *in vitro* клітинна біомаса є асептичною, екологічно чистою, за якістю близькою або навіть кращою за сировину, що заготовляють у природі [8, 9].

В Інституті молекулярної біології і генетики НАН України розроблено альтернативний біотехнологічний метод одержання алкалоїдів із біомаси культури тканин раувольфії зміїної. Джерелом клітинної біомаси є високопродуктивний штам К-27 культури тканин *R. serpentina*, одержаний у результаті клітинної селекції у спеціальних умовах на спеціально розроблених живильних середовищах [8]. Виявлено, що в біомасі штаму К-27 *R. serpentina* істотно збільшений вміст алкалоїдів порівняно з коренями диких рослин: сумарний вміст алкалоїдів у перерахунку на суху масу становить 2,8–3,0%, вміст аймаліну та аймаліноподібних алкалоїдів – 1,6–1,8%, тоді як в природній сировині (корені 5–7-річних рослин) – 0,8–1,3% [8].

**Метою** роботи є дослідження вазодилататорної дії екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної.

### **Матеріали та методи дослідження**

Вивчення вазодилататорної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної здійснювали за допомогою методів ауксотонічної механографії судинних м'язів.

**Приготування екстракту.** Висушену подрібнену клітинну біомасу культури тканин раувольфії зміїної екстрагували метанолом із 1 краплею водного розчину аміаку (для надавання розчину лужної реакції та гарантії переведення азотовмісних діючих речовин із сольової форми у форму вільної основи, в якій їхня розчинність в метанолі суттєво зростає), із розрахунку 10 мл на 1 г сировини упродовж 30 хв із ультразвуковою обробкою. Таку екстракцію повторювали послідовно тричі, об'єднували метанольні екстракти, упарювали у вакуумі досуха у ротормному випарювачі та одержаний сухий залишок розчиняли у воді у необхідній концентрації.

Всі дослідження виконували згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою». Експерименти з метою оцінки потенційної судинної активності препаратів зроблено на грудному відділі аорти та на препаратах ворітної вени довжиною від 4 до 6 мм і вагою 2–3,5 мг, взятих у дорослих щурів-самців лінії Wistar. Вік тварин становив 16–18 тижнів, маса – 180–200 грамів.

**Приготування препаратів.** Виділене після декапітації тварин серце попередньо промивали у розчині Кребса, щоб видалити згустки крові. Об'єкти, які не мали авторитмічної активності, виключали з досліду. Після цього серце переносили у ванночку для препарування та виділення папілярних м'язів. Відпрепаровані папілярні м'язи переносили у проточну гніздівку установки для реєстрації скорочень. Товщина препаратів становила 1–1,5 мм, довжина близько 3 мм.

Виділені після декапітації тварин судини попередньо промивали у розчині Кребса, щоб видалити згустки крові. Після цього судини ретельно очищали від жи-



рової та сполучної тканини. Промиту та відпрепаровану ділянку грудного відділу аорти розрізали під кутом приблизно  $45^\circ$  на кільцеві сегменти, оскільки судини цього типу містять переважно кільцеві м'язові шари. Ширина отриманих кілець становила близько 1,5 мм, а діаметр цієї ділянки аорти у середньому дорівнював 1–1,5 мм.

Промиту та відпрепаровану ворітну вену вміщували у проточну гніздівку. Величину пасивного розтягнення судин (250–300 мг) підбирали з урахуванням ступеня розтягнення гладеньких м'язів судинної стінки під трансмуральним тиском за умов інтактного організму, а також залежно від маси та розмірів судинних препаратів. Швидкість перфузії препарату становила 2 мл/хв. За таких умов препарати ворітної вени впрацьовувались протягом 40–60 хв.

Кільця аорти нормотензивних тварин, які було встановлено в проточну термостатовану гніздівку для ізольованих органів, обмивали протягом 1 год розчином Кребса із навантаженням у стані спокою 1 000–1 500 мг. Таке навантаження дає змогу досягти максимальної сили скорочень судинних препаратів грудного відділу аорти нормотензивних тварин. Перфузію судин фізіологічним розчином здійснювали зі швидкістю 1,5 мл/хв.

*Установка для досліджень скорочувальної активності препаратів.* Усі дослідники виконували за допомогою Ugo Basile isolatedorganbath 4050. Установка для досліджень скорочувальної активності препаратів складається із проточної гніздівки із розміщеними у ній датчиком температури та регульованим нагрівальним елементом, механоелектричних перетворювачів FTS-0,1, нагрівального елемента попереднього підігріву перфузуючого розчину та двох перистальтичних мікронасосів SR10 RietscheThomas. Блок-схему установки зображено на рис 1.

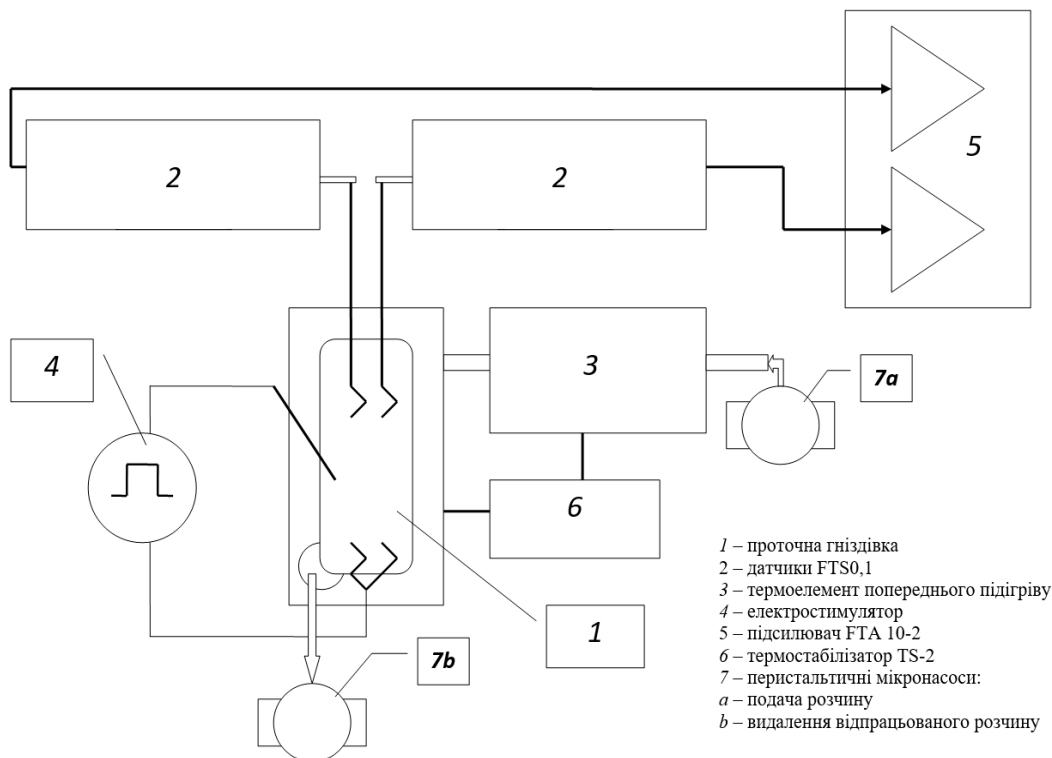


Рис. 1. Схеми установки для ізольованих органів

*Система термостабілізації.* В установці застосована двоступенева автоматична система термостабілізації TS-2, що забезпечує попередній підігрів перфузуючого

розчину та підтримку температури в проточній гніздивці. Обидва ступені обладнано системами зворотнього зв'язку, які складаються із термодатчиків, підсилювачів розбалансу з установкою необхідної температури і нагрівальних елементів. Точність підтримки температури буферного розчину становить  $\pm 0,1$  °C у діапазоні від +27 до +37 °C за коливань температури навколишнього середовища від +18 до +30 °C і робочому обсязі камери, що дорівнює 0,65 мл.

*Реєстрація м'язової активності.* Скорочувальну активність препаратів реєстрували за допомогою механо-електричного перетворювача FTS0,1. Сигнал датчика, що виникав при скороченні препарату, подавали на вхід диференціального підсилювача FTA10-2, що забезпечує фільтрацію перешкод, установку «нульового рівня» та установку необхідного коефіцієнта підсилення. Запис скорочень робили з використанням аналого-цифрового перетворювача Labtrax 4/16 та програмного забезпечення Labscribe2. Частота оцифровки становила 10 та 1 вибірка в секунду для ворітної вени та аорти відповідно.

*Режим скорочень судинних препаратів.* У цій роботі вивчали реакцію судин у режимі, близькому до ізометричного. Дослідження в такому режимі мають певні переваги, тому що тільки за цих умов, коли скорочення починаються від оптимального рівня вихідної напруги (м'яз розтягнутий приблизно в 1,5 рази), м'язова сила може досягти свого максимуму.

*Активация судинних препаратів.* Враховуючи те, що судинні препарати у вихідному стані мають слабо виражений базальний тонус, дослідження виконували на фоні попереднього скорочення ГМК (гладенько м'язових клітин) грудного відділу аорти нормотензивних щурів  $\alpha$ -адреноміметиком фенілефрином у концентрації  $10^{-6}$  М/л. Тонічну напругу ГМК аорти за умов впливу різних концентрацій препарату обчислювали у відсотках відносно заданого рівня їх активації (плато фенілефринової контрактури), який приймали за 100%.

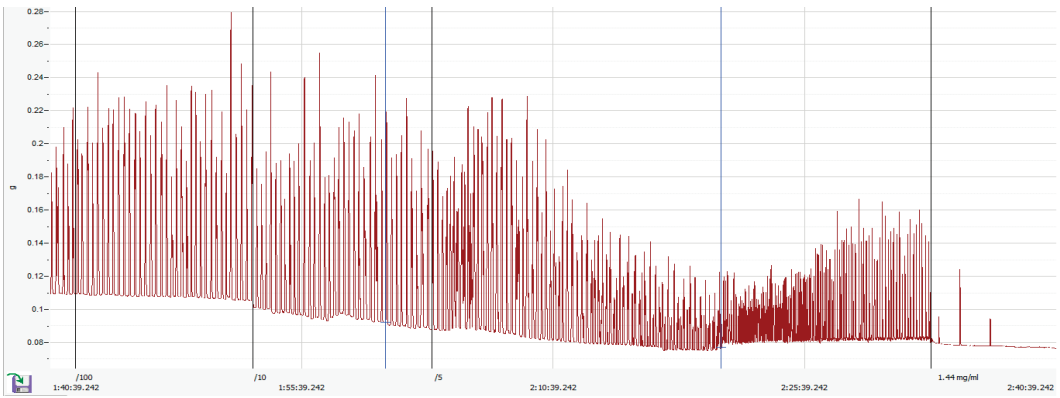
Експерименти здійснювали за 35 °C у модифікованому розчині Кребса такого складу в мілімолярних (мМ) концентраціях: NaCl – 133; KCl – 4,7; NaHCO<sub>3</sub> – 16,3; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,38; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; MgCl<sub>2</sub> – 1,2; глюкоза – 7,8. рН розчину становив 7,38.

### **Результати дослідження та обговорення**

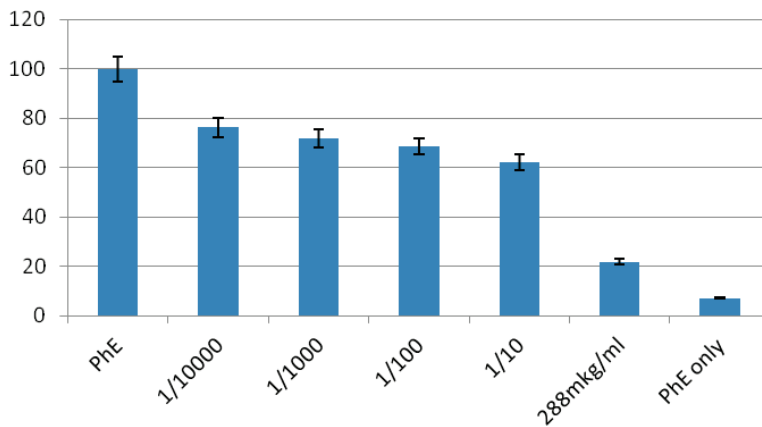
Для визначення робочої концентрації екстрактів клітинної біомаси високопродуктивного штаму K-27 раувольфії зміїної спочатку ми дослідили судинну активність із послідовно зростаючими концентраціями на ворітній вені. Вибір такої моделі зумовлений тим, що ворітна вена має спонтанну активність та фактично позбавлена вегетативної іннервації. Аплікація низки послідовно зростаючих концентрацій продемонструвала зниження базального рівня тонусу та дозозалежне пригнічення фазних скорочень із повним пригніченням спонтанної активності ворітної вени у розведенні 1,44 мг/мл (після якої спостерігали токсичний вплив) (рис. 2). З цієї причини концентрацію, що передувала токсичній (288 мкг/мл), було взято як основну для подальших випробувань і як базову для розведень.

На тлі скорочення препаратів аорти, що розвивається при аплікації розчину Кребса зі вмістом фенілефрину, послідовно у зростаючих концентраціях застосовували розчини випробуваного екстракту раувольфії зміїної (маточний розчин – 288 мкг/мл). У результаті експериментів було продемонстровано дозозалежне розслаблення з розвитком у кінці експерименту  $\alpha$ -адреноблокувальної дії (рис. 3), тобто судинний препарат втрачав чутливість до фенілефрину.

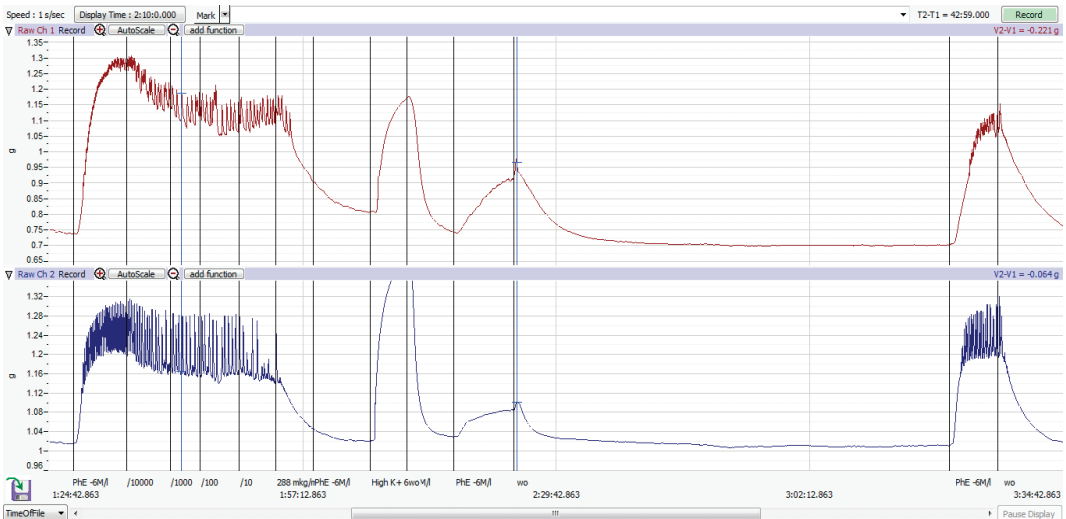
Після скасування дії субстанції, активуюча дія фенілефрину не відновлювалася (на рис. 3 – PhE only) протягом тривалого (30–50 хв) часу, але при цьому спостерігали збереження скорочувальної активності аорти у відповідь на активатори іншого типу (HighK+, рис. 4).



**Рис. 2. Оригінальна крива впливу зростаючих концентрацій препарату на спонтанні скорочення ворітної вени:**  
вісь X – час (год:хв:с.мс), вісь Y – сила скорочень (г)



**Рис. 3. Вплив різних розведень субстанції (вісь X) на гладенькі м'язи аорти, попередньо активовані фенілефріном (PhE, 100%) у концентрації  $10^{-6}$  М/л:**  
вісь Y – відносна сила скорочень, у відсотках  
Додаткові пояснення – у тексті.



**Рис. 4. Оригінальна крива впливу зростаючих концентрацій препарату на скорочення гладеньких м'язів аорти, попередньо активаних фенілефріном:**  
вісь X – час (год:хв:с.мс), вісь Y – сила скорочень (г)

Існує досить багато захворювань, ефективна терапія яких потребує застосування адренолітиків  $\alpha$ -типу, ціна на які зазвичай висока. У сучасній фармакології використовують рослинні складові для виробництва судиннорозширювальних препаратів, які призначають для лікування судинних спазмів різної локалізації [4, 10].

На нашу думку, слід окремо зазначити факт дії екстракту раувольфії зміїної як потужного та тривалого  $\alpha$ -адреноблокувального засобу, що є перспективним для подальшого розроблення лікарських препаратів. Наслідком дії препаратів  $\alpha$ -адреноблокаторів є розширення периферичних судин (більше артеріол та прекапілярів), зниження периферичного опору судин та зниження артеріального тиску.  $\alpha$ -Адреноблокатори також спричинюють розслаблення гладеньких м'язів простати і її капсули, а також шийки сечового міхура, внаслідок чого зменшується опір і тиск в сечових шляхах. Саме тому ці препарати доцільно застосовувати при гіперплазії передміхурової залози [11, 12].

Окрім того, відомо, що йохімбін, що входить до складу екстракту раувольфії зміїної, є блокатором адреналінових рецепторів і симпатолітиком, внаслідок його дії активізується діяльність адреналінових нейронів у ЦНС, покращуючи обмін норадреналіну. Нормалізація норадреналіну у свою чергу призводить до збільшення кровообігу у слизових оболонках та судинах малого тазу, а також стимуляції крупних нервових вузлів спинного мозку, які керують процесом ерекції [6, 7].

Отже, в результаті застосування на мишах екстракту біомаси штаму K-27 *R. serpentina* у дозах 0,0288–28,8 мкг/мл встановлено його судиннорозширювальну дію, що дає експериментальні передумови для використання дослідженого екстракту як вазодилататора та  $\alpha$ -адреноблокатора. Адже з джерел літератури відомо про антигіпертензивні, судиннорозширювальні та антигіперліпемічні терапевтичні реакції доз метанольного екстракту *R. serpentina* шляхом проведення низки доклінічних експериментів на щурах-альбіносах [13]. Окрім того, проведено дослідження, результати яких свідчать про те, що внаслідок введення етанольного екстракту близького до раувольфії зміїної виду *R. vomitoria* відбувалося покращення чоловічої сексуальної поведінки та репродуктивної активності у щурів, у тому числі збільшення кількості сперматозоїдів та їх рухливості [14].

На основі клітинної біомаси культури тканин раувольфії розроблено дієтичну добавку «Простатонормін» з метою нормалізації функціонального стану передміхурової залози та сечового міхура. Окрім клітинної біомаси *R. serpentina*, до складу цього препарату входять копійчника забутого корінь сухий мелений, кропиви дводомної корінь сухий мелений, любистку корінь сухий мелений, пирію повзучого корінь сухий мелений, які виявляють синергізм фармакологічної дії вивчених біологічно активних сполук.

## **Висновок**

Виявлено, що протестовані концентрації від 0,0288 мкг/мл до 28,8 мкг/мл екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної штаму K-27 мають чітко виражену вазодилаторну активність. Встановлено  $\alpha$ -адреноблокувальний ефект екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, який може знайти широке застосування у клініці як судиннорозширювальний препарат та адренолітик  $\alpha$  типу, зокрема при лікуванні захворювань передміхурової залози.

Автори статті висловлюють щире подяку Науково-виробничому центру фітопрепаратів «Добрадія» за надання консультацій та технічної допомоги під час проведення досліджень

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, що може нанести шкоду неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Роботу виконано в рамках проекту № 0120U104577 «Розробка засад біотехнологічного виробництва нових гіпотензивних і протиаритмічних алкалоїдів раувольфії зміїної *Rauwolfia serpentina* Benth.» за конкурсом «Наука для безпеки людини та суспільства» Національного фонду досліджень України на 2020–2021 рр.

#### Список використаної літератури

1. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 30–36.
2. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy Biol. Sci. – 2013. – V. 6, N 2. – P. 73–78.
3. Lobay D. *Rauwolfia* in the Treatment of Hypertension // Integrative Med. – 2015. – V. 14, N 3. – P. 40–46.
4. Singh M., Kaur R., Rajput R., Mathur G. Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina* // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – V. 11, N 3. – P. 132–142.
5. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Morales A. Yohimbine in erectile dysfunction: the facts // Int. J. Impot. Res. – 2000. – P. 70–74.
7. Cimolai N., Cimolai T. Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity // J. Dietary Suppl. – 2011. – V. 8, Iss. 4. – P. 346–354. <https://doi.org/10.3109/19390211.2011.615806>
8. Кунах В. А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи. Монографія. – К.: Логос, 2005. – 730 с.
9. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – V. 103. – P. 7325–7354. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
10. Samuels S. S. The vasodilating action of *Rauwolfia serpentina* // Angiology. – 1956. – V. 7, N 1. – P. 86–87.
11. Lowe F. C. Role of the newer alpha, -adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms // Clin Ther. – 2004. – V. 11. – P. 1701–1713. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.11.006>
12. Kalsi J., Muneer A. Erectile dysfunction - an update of current practice and future strategies // J. Clin. Urol. – 2013. – V. 6, N 4. – P. 210–219. <https://doi.org/10.1177/2051415813491862>
13. Shah S. M. A., Naqvi S. A. R., Munir N. et al. Antihypertensive and antihyperlipidemic activity of aqueous methanolic extract of *Rauwolfia serpentina* in albino rats // Dose Response. – 2020. – V. 18, N 3. <https://doi.org/10.1177/1559325820942077>
14. Koloko B. L., Bushra I., Wankeu-Nya M. et al. In vivo effects of *Rauwolfia vomitoria* (Apocynaceae) ethanolic extract on sexual performance and reproductive activity in male rats // Andrologia. – 2020. – V. 52, N 1. – P. e13414. <https://doi.org/10.1111/and.13414>

#### References

1. Minarchenko V. M., Butko A. Yu. Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh zasobiv // Farmats. zhurn. – 2017. – № 1. – S. 30–36.
2. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy Biol. Sci. – 2013. – V. 6, N 2. – P. 73–78.
3. Lobay D. *Rauwolfia* in the Treatment of Hypertension // Integrative Med. – 2015. – V. 14, N 3. – P. 40–46.
4. Singh M., Kaur R., Rajput R., Mathur G. Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina* // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – V. 11, N 3. – P. 132–142.
5. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Morales A. Yohimbine in erectile dysfunction: the facts // Int. J. Impot. Res. – 2000. – P. 70–74.
7. Cimolai N., Cimolai T. Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity // J. Dietary Suppl. – 2011. – V. 8, Iss. 4. – P. 346–354. <https://doi.org/10.3109/19390211.2011.615806>
8. Kunakh V. A. Biotekhnolohiia likarskykh roslyn. Henetychni ta fiziolohe-biokhimichni osnovy. Monohrafiia. – K.: Lohos, 2005. – 730 s.
9. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – V. 103. – P. 7325–7354. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
10. Samuels S. S. The vasodilating action of *Rauwolfia serpentina* // Angiology. – 1956. – V. 7, N 1. – P. 86–87.
11. Lowe F. C. Role of the newer alpha, -adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms // Clin Ther. – 2004. – V. 11. – P. 1701–1713. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.11.006>



12. Kalsi J., Muneer A. Erectile dysfunction - an update of current practice and future strategies // J. Clin. Urol. – 2013. – V. 6, N 4. – P. 210–219. <https://doi.org/10.1177/2051415813491862>
13. Shah S. M. A., Naqvi S. A. R., Munir N. et al. Antihypertensive and antihyperlipidemic activity of aqueous methanolic extract of *Rauwolfia serpentina* in albino rats // Dose Response. – 2020. – V. 18, N 3. <https://doi.org/10.1177/1559325820942077>
14. Koloko B. L., Bushra I., Wankeu-Nya M. et al. In vivo effects of *Rauwolfia vomitoria* (Apocynaceae) ethanolic extract on sexual performance and reproductive activity in male rats // Andrologia. – 2020. – V. 52, N 1. – P. e13414. <https://doi.org/10.1111/and.13414>

Надійшла до редакції 5 квітня 2021 р.  
Прийнято до друку 23 квітня 2021 р.

І. Л. Мончак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),  
І. І. Конвалюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
А. О. Баланда <sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),  
С. С. Лукашов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),  
В. І. Матюшок <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),  
В. А. Кунах <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),  
С. М. Ярмлюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>),  
А. І. Соловійов <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

<sup>3</sup> Наукова установа ТОВ «Науково-сервісна фірма "ОТАВА"», м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ ВАЗОДИЛЯТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН  
РАУВОЛЬФІЇ ЗМІІНОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.)

**Ключові слова:** культура тканин *Rauwolfia serpentina*, вазодилаторна дія,  $\alpha$ -адреноблокатори  
А Н О Т А Ц І Я

Важливим завданням фармакології та фармації є пошук та створення нових лікарських засобів рослинного походження, які характеризуються широким спектром дії, що дає змогу використовувати їх для профілактики і лікування захворювань. Для лікування серцевих аритмій застосовують лікарські рослини, які мають антиаритмічну, кардіотонічну та вазодилаторну дію. Судиннорозширювальні препарати призначають для лікування гіпертонічної хвороби, мігрені, а також використовують для комплексного лікування різних захворювань, наприклад, при порушеннях периферичного кровообігу і атеросклерозі артерій кінцівок, а також при проблемах сечовипускання, потенції. Пошук нових рослинних субстанцій для створення на їх основі ефективних судиннорозширювальних препаратів є актуальним та перспективним.

Метою роботи є дослідження вазодилаторної дії екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної.

Вивчення вазодилаторної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної здійснювали за допомогою методів ауксотонічної механографії судинних м'язів. Критеріями оцінки впливу досліджуваного екстракту слугували сила та частота спонтанних скорочень ворітної вени та ступінь розслаблення гладеньких м'язів аорти, попередньо активованих фенілефрином.

Для визначення робочої концентрації екстрактів клітинної біомаси високопродуктивного штаму К-27 раувольфії зміїної дослідили судинну активність із послідовно зростаючими концентраціями на ворітній вені. Аплікація низки послідовно зростаючих концентрацій продемонструвала зниження базального рівня тонусу та дозозалежне пригнічення фазних скорочень із повним пригніченням спонтанної активності ворітної вени у розведенні 1,44 мг/мл, після якого спостерігали токсичний вплив. Показано дозозалежне розслаблення судинного препарату із розвитком у кінці експерименту  $\alpha$ -адреноблокувальної дії та втрати чутливості до фенілефрину. Після скасування дії субстанції активуюча дія фенілефрину не відновлювалася протягом 30–50 хв, але при цьому спостерігали збереження скорочувальної активності аорти у відповідь на активатори іншого типу (60 мМ К<sup>+</sup>).

Виявлено, що протестовані концентрації від 0,0288 мкг/мл до 28,8 мкг/мл екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної штаму К-27 мають чітко виражену вазодилаторну активність. Встановлено  $\alpha$ -адреноблокувальний ефект екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, який може знайти широке застосування у клініці як судиннорозширювальний препарат та адренолітик  $\alpha$  типу, зокрема при лікуванні захворювань передміхурової залози.

И. Л. Мончак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),  
И. И. Конвалюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
А. А. Баланда <sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),  
С. С. Лукашов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),  
В. И. Матюшок <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),  
В. А. Кунах <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),  
С. Н. Ярмолук <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>),  
А. И. Соловьев <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<sup>1</sup> ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев

<sup>3</sup> НУ ООО «Научно-сервисная фирма "ОТАВА"», г. Киев

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВАЗОДИЛАТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ РАУВОЛЬФИИ ЗМЕИНОЙ (*RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.)

**Ключевые слова:** культура тканей *Rauwolfia serpentina*, вазодилаторное действие,  $\alpha$ -адреноблокаторы

### АННОТАЦИЯ

Важной задачей фармакологии и фармации является поиск и создание новых лекарственных средств растительного происхождения, которые характеризуются широким спектром действия, что позволяет использовать их для профилактики и лечения заболеваний. Для лечения сердечных аритмий применяют лекарственные растения, обладающие антиаритмическим, кардиотоническим и вазодилаторным действием. Сосудорасширяющие препараты назначают для лечения гипертонической болезни, мигрени, а также используют для комплексного лечения различных заболеваний, например, при нарушениях периферического кровообращения и атеросклерозе артерий конечностей, а также при проблемах мочеиспускания, потенции. Поиск новых растительных субстанций для создания на их основе эффективных сосудорасширяющих препаратов является актуальным и перспективным.

Целью работы является исследование вазодилаторного действия экстракта биомассы штамма К-27 культуры тканей раувольфии змеиной.

Изучение вазодилаторного действия экстракта биомассы высокопроизводительного штамма К-27 культуры тканей раувольфии змеиной осуществляли с помощью методов ауксотонической механографии сосудистых мышц. Критериями оценки влияния исследуемого экстракта были сила и частота спонтанных сокращений воротной вены и степень расслабления гладких мышц аорты, предварительно активированных фенилэфрином.

Для определения рабочей концентрации экстрактов клеточной биомассы высокопроизводительного штамма К-27 раувольфии змеиной исследовали сосудистую активность с последовательно возрастающими концентрациями на воротной вене. Апликация ряда последовательно возрастающих концентраций продемонстрировала снижение базального уровня тонуса и дозозависимое подавление фазных сокращений с полным подавлением спонтанной активности воротной вены в разведении 1,44 мг/мл, после которого наблюдали токсическое воздействие. Показано дозозависимое расслабление сосудистого препарата с развитием в конце эксперимента  $\alpha$ -адреноблокирующего действия и потери чувствительности к фенилэфрину. После отмены действия субстанции активирующее действие фенилэфрина не восстанавливалось в течение 30–50 минут, но при этом наблюдали сохранение сократительной активности аорты в ответ на активаторы другого типа (60 мМ К<sup>+</sup>).

Выявлено, что протестированные концентрации от 0,0288 мкг/мл до 28,8 мкг/мл экстракта клеточной биомассы раувольфии змеиной штамма К-27 имеют четко выраженную вазодилаторную активность. Установлен  $\alpha$ -адреноблокирующий эффект экстракта клеточной биомассы раувольфии змеиной, который может найти широкое применение в клинике в качестве сосудорасширяющего препарата и аденолитика  $\alpha$  типа, в частности при лечении заболеваний предстательной железы.

I. L. Monchak <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),  
I. I. Konvalyuk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
A. O. Balanda <sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),  
S. S. Lukashov <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),  
V. I. Matiushok <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),  
V. A. Kunakh <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),  
S. M. Yarmoluk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>),  
A. I. Soloviev <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<sup>1</sup> State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup> Scientific service company «OTAVA» LLC, Kyiv

STUDY OF THE VASODILATORY EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.

**Key words:** tissue culture of *Rauwolfia serpentina*, vasodilatory effect,  $\alpha$ -adrenoblockers

**ABSTRACT**

Design of novel herbal drugs with a wide range of activity is an important object of pharmacology. Herbal remedies having antiarrhythmic, cardiotonic and vasodilatory effects are useful for treatment of heart arrhythmias. Vasodilating drugs are prescribed for medication of hypertension and migraine. Also they are a part of comprehensive treatment of various diseases such as disturbed peripheral blood circulation and atherosclerosis of arteries of extremities as well as problems with urination and potency. Search for novel herbal preparations with vasorelaxant activity in our view is a promising matter of current interest.

This work is aiming in study of vasodilatory activity of methanol extract of strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina*.

Evaluation of vasodilatory activity extract of high-productive strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina* has been carried out by the method of auxotonic mechanography of vascular smooth muscles. Strength and frequency of spontaneous contractions of portal vein as well as relaxation of aortic smooth muscles activated with phenylephrine were evaluation indicators of extract activity.

In order to estimate working concentration of extract of strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina* we have studied vascular activity at sequentially increasing concentrations of extract solution on the portal vein. Overlay of sequence of growing concentrations exhibited decrease in basal level of venous tone and dose-dependent suppression of phasic contractions with complete inhibition of spontaneous activity of portal vein at 1.44 mg/ml concentration and uprise of toxicity at higher concentrations. It has been shown dose-dependent relaxation of vascular preparations followed by development of  $\alpha$ -adrenoceptor blocking effect and loss of sensibility to phenylephrine at the end of experiment. After discontinuing exposure with a substance the activating effect of phenylephrine remained not renewed during 30-50 minutes, at the same time contractile activity of aorta on the response to the other type activation (60 mM K<sup>+</sup>) took place.

It was found that at the studied range of concentrations: 0.0288  $\mu$ g/ml–28.8  $\mu$ g/ml the extract of strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina* has distinct vasodilatory effect. Also it was discovered  $\alpha$ -adrenoceptor blocking effect of that extract, so it can find wide application in therapy as vasorelaxant and  $\alpha$ -blocker, for instance in treatment of prostate diseases.

Електронна адреса для листування з авторами: [konvalyuk.i.i@gmail.com](mailto:konvalyuk.i.i@gmail.com)

(Конвалюк І. І.)

I. I. ГЕРАСИМЕЦЬ (<http://orcid.org/0000-0001-7108-3251>), канд. фарм. наук, доцент,

Л. С. ФІРА (<http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>), д-р біол. наук, проф.,

I. I. МЕДВІДЬ (<http://orcid.org/0000-0003-4703-4438>), канд. мед. наук

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

## **АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ У ЩУРИВ ІЗ ПАРАЦЕТАМОВИМ ГЕПАТИТОМ ТА КОРЕКЦІЄЮ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ІЗ ГРИБІВ ШИЇТАКЕ**

**Ключові слова:** гриби шиїтаке, парацетамол, гепатит, густий екстракт, окиснювальний стрес, антиоксидантні властивості

---

I. I. HERASYMETS (<http://orcid.org/0000-0001-7108-3251>),

L. S. FIRA (<http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>),

I. I. MEDVID (<http://orcid.org/0000-0003-4703-4438>)

*Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine*

## **ACTIVITY OF FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES IN RATS WITH PARACETAMOL HEPATITIS AND CORRECTION WITH SHIITAKE MUSHROOMS THICK EXTRACT**

**Key words:** shiitake mushrooms, paracetamol, hepatitis, thick extract, oxidative stress, antioxidant properties

---

Вміст продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) може вказувати на пошкодження тканин організму. Антиоксидантна система протидіє процесам перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації протеїнів (ОМП), тобто сповільнює саме утворення вільних радикалів [1–3]. За умов нормального функціонування організму активність ензимів антиоксидантної системи (АОС) та інтенсивність вільнорадикальних процесів знаходяться у стані рівноваги. Вплив патогенних чинників може призводити до порушення роботи АОС та зміщення цієї рівноваги в бік утворення продуктів ПОЛ та ОМП, що в подальшому спричинює розвиток різноманітних патологій [2–6].

Для зменшення інтенсивності процесів ВРО використовують антиоксиданти – сполуки, які в разі потрапляння в організм захищають його від шкідливого впливу екзо- та ендогенних чинників [7, 8]. Натуральні антиоксиданти, отримані з рослин чи грибів, містять у своєму складі фенольні та поліфенольні сполуки, каротиноїди, здатні швидко реагувати з пероксидними радикалами, руйнувати гідропероксиди, не утворюючи при цьому вільні радикали, що призводить до розриву ланцюга і сповільнення швидкості окиснення [8, 9].

Гриби шиїтаке (*Lentinus edodes*) стали першими грибами, які вирощують штучно. Технологію їх вирощування на деревах ши китайці придумали ще в X столітті [9].

Шиїтаке застосовують для очищення організму, підвищення імунітету, активізації діяльності нервової системи, усунення хронічної втоми; гриби мають омолоджуючий ефект; позитивний вплив на стан серцево-судинної системи; спалювання відкладень жиру в організмі та нормалізацію обмінних процесів; виявляють противірусну, анти-мікробну та протипухлинну дію [10, 11].

Все це можливо завдяки унікальному поєднанню амінокислот, вітамінів, полісахаридів, харчових волокон. Найвищу ефективність виявляють сирі плоді тіла.

Слід зазначити, що в медичних і харчових цілях використовують різні сорти грибів. Більш корисні для здоров'я гриби виглядають непоказно та мають гіркуватий присмак. Спрощена технологія допомагає виростити так званий ресторанный вид. Виглядають ці гриби набагато привабливіше, та й смакові якості у них на висоті. Але корисні властивості при цьому значно скорочуються [12].

**Метою** нашої роботи було дослідити вплив густого екстракту з грибів шиїтаке на активність вільнорадикальних процесів та показники антиоксидантної системи за умов парацетамолового гепатиту у щурів.

### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріалом дослідження слугував густий екстракт із грибів шиїтаке (ГЕГШ), виготовлений та наданий для досліджень кафедрою хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету та стандартизований за стероїдними сполуками відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

Дослідження здійснювали на 60 білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180–210 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, з дотриманням правил біоетики відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [13].

Моделлю токсичного ураження тварин слугувала інтоксикація парацетамолом, який вводили інтрагастрально у дозі 1 250 мг/кг 1 раз на добу протягом 2 діб у вигляді суспензії у 2%-му розчині крохмального гелю [14, 15]. Густий екстракт із грибів шиїтаке вводили інтрагастрально за 2 год до введення токсичного агента та щоденно після ураження в дозі 150 мг/кг маси тіла, яка попередніми нашими дослідженнями була встановлена як умовно терапевтична для цього екстракту. Препаратом порівняння слугував Силібор (виробрик – ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»»), що застосовували за тією самою схемою, що і ГЕГШ, у дозі 20 мг/кг маси тіла тварини.

Тварин було поділено на 10 груп, кожна з яких включала 6 щурів: 1-ша – тварини інтактного контролю; 2-га, 3-тя та 4-та – тварини, отруєні парацетамолом, 3-тя, 7-ма та 10-та доби дослідження відповідно; 5-та, 6-та та 7-ма групи – уражені щури, яким вводили екстракт із грибів шиїтаке в дозі 150 мг/кг маси тіла, 3-тя, 7-ма та 10-та доби експерименту відповідно; 8-ій, 9-ій та 10-ій групам уражених тварин інтрагастрально вводили препарат Силібор, 3-тя, 7-ма та 10-та доби дослідження відповідно.

Евтаназію здійснювали з використанням барбамілу натрію на 3-тю, 7-му та 10-ту добу розвитку гепатиту. Експериментальним дослідженням піддавали печінку та сироватку крові. Кров брали із серця тварин. Вплив парацетамолового ураження на активність процесів ліпопероксидації та окиснення протеїнів, а також дію ГЕГШ на модельовану патологію, оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [16] та продуктів окисної модифікації протеїнів (ОМП) [17]. Стан антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутази (СОД) [18] та каталази (Кат) [19].

Одержані дані статистично обробляли в програмі STATISTICA 12. Достовірність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою критерію рангових сум Вілкоксона та критерію Манна–Уїтні. Результати дослідження вважали достовірними за  $p \leq 0,05$  [20, 21].

### **Результати дослідження та обговорення**

За результатами експерименту встановлено, що інтоксикація щурів парацетамолом спричинює зміну всіх досліджуваних параметрів.

Відмічено вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) зростання вмісту ТБК-АП у сироватці крові щурів на 3-тю, 7-му та 10-ту добу експерименту в 2,2, 2,6 та 2,7 рази відповідно порівняно з групою інтактного контролю (табл. 1), а це є одним із маркерів інтенсивності ПОЛ і розвитку окиснювального стресу. Введення ГЕГШ та Силібору тваринам за



парацетамолового гепатиту призвело до вірогідного зниження вмісту ТБК-АП – на 3-тю, 7-му та 10-ту доби дослідження на 31%, 31% та 41% після корекції екстрактом із грибів та на 27%, 30% і 39% після введення препарату порівняння відносно контрольної патології.

Т а б л и ц я 1

**Вміст ТБК-АП у сироватці крові (мкмоль/л) та печінці (мкмоль/кг) щурів, уражених парацетамолом, та після застосування екстракту з грибів шийтаке ( $M \pm m, n = 6$ )**

| Групи тварин | Показники       |                |                 |                |                 |                |
|--------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|              | 3-тя доба       |                | 7-ма доба       |                | 10-та доба      |                |
|              | сироватка крові | печінка        | сироватка крові | печінка        | сироватка крові | печінка        |
| ІК           | 2,91 ± 0,32     | 16,77 ± 0,68   | 2,91 ± 0,32     | 16,77 ± 0,68   | 2,91 ± 0,32     | 16,77 ± 0,68   |
| КП           | 6,51 ± 0,37*    | 25,03 ± 0,94*  | 7,62 ± 0,29*    | 27,72 ± 0,91*  | 7,97 ± 0,25*    | 28,77 ± 1,20*  |
| КП + Силібор | 4,75 ± 0,25**   | 21,32 ± 0,96** | 5,33 ± 0,56**   | 22,20 ± 1,05** | 4,88 ± 0,35**   | 23,11 ± 1,08** |
| КП+ГЕГШ      | 4,49 ± 0,25**   | 20,37 ± 0,52** | 5,24 ± 0,25**   | 22,09 ± 0,68** | 4,67 ± 0,29**   | 22,31 ± 0,90** |

П р и м і т к а: тут і в наступних таблицях \* – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених парацетамолом тварин; \*\* – вірогідні зміни між показником уражених парацетамолом та лікованих тварин.

Процеси переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) протікають у всіх клітинах, однак найпотужнішим генератором вільних радикалів є лейкоцити, тромбоцити, а також гепатоцити [22].

На 3-тю, 7-му та 10-ту добу розвитку парацетамолового гепатиту у печінці щурів вміст ТБК-АП збільшився на 49%, 65% та 72% відносно щурів інтактного контролю. Після введення тваринам ГЕГШ спостерігали вірогідне його зниження уже на 3-тю добу від початку експерименту. Аналогічна тенденція до зменшення вмісту продуктів ліпопероксидації характерна і після введення в уражений організм Силібору. Як видно з табл. 1, усі коригуючі чинники проявили позитивний ефект на вміст ТБК-АП у гомогенаті печінки тварин, причому застосування досліджуваного екстракту виявилось ефективнішим.

Підвищення інтенсивності ПОЛ у печінці можна пояснити надлишком вільних радикалів та активних форм кисню, що утворилися внаслідок пошкодження мембран гепатоцитів парацетамолом. Це свідчить про розвиток оксидативного стресу в організмі щурів.

Внаслідок окиснювальної модифікації протеїнових компонентів під дією активних форм кисню (АФО) та токсичних метаболітів утворюються молекули середньої маси та пептиди, а також модифіковані макромолекули [9, 22].

Раннім маркером пошкодження органів і тканин є ОМП. Вона відіграє ключову роль у молекулярних механізмах розвитку оксидативного стресу та є пусковим механізмом до окиснювальної деструкції інших молекул, наприклад ліпідів та нуклеїнових кислот.

Тому наступним нашим завданням було вивчити вміст 2,4-динітрофенілгідрозонів (2,4-ДНФГ) нейтрального (370 нм) та основного характеру (430 нм) у сироватці крові та печінці тварин із гепатитом та після корекції ГЕГШ і Силібором (табл. 2, 3).

**Вміст 2,4-ДНФГ нейтрального характеру (мкмоль/г протеїну) в сироватці крові та печінці щурів, уражених парацетамолом, та після застосування екстракту з грибів шиїтаке ( $M \pm m; n = 6$ )**

| Групи тварин | Показники       |                |                 |                 |                 |                 |
|--------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|              | 3-тя доба       |                | 7-ма доба       |                 | 10-та доба      |                 |
|              | сироватка крові | печінка        | сироватка крові | печінка         | сироватка крові | печінка         |
| ІК           | 0,032 ± 0,005   | 0,075 ± 0,005  | 0,032 ± 0,005   | 0,075 ± 0,005   | 0,032 ± 0,005   | 0,075 ± 0,005   |
| КП           | 0,079 ± 0,007*  | 0,121 ± 0,007* | 0,089 ± 0,005*  | 0,137 ± 0,007*  | 0,095 ± 0,004*  | 0,148 ± 0,007*  |
| КП + Силібор | 0,060 ± 0,008   | 0,101 ± 0,006  | 0,061 ± 0,006** | 0,100 ± 0,007** | 0,050 ± 0,005** | 0,103 ± 0,005** |
| КП + ГЕГШ    | 0,053 ± 0,006** | 0,098 ± 0,007  | 0,057 ± 0,007** | 0,095 ± 0,008** | 0,048 ± 0,004** | 0,088 ± 0,011** |

Визначення вмісту продуктів ОМП уражених парацетамолом тварин, показало їх вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) збільшення у крові та печінці у всі терміни дослідження.

Вміст 2,4-ДНФГ нейтрального характеру вірогідно збільшився у сироватці крові щурів на 3-тю, 7-му та 10-ту добу розвитку патології у 2,5, 2,8 та 3,0 раза відповідно відносно контролю. У печінці тварин із парацетамоловим ураженням вміст досліджуваного показника зріс у 1,6, 1,8 та 2,0 раза на 3-тю, 7-му та 10-ту добу експерименту відповідно відносно групи щурів інтактного контролю.

Ми дослідили вміст 2,4-ДНФГ основного характеру (430 нм) у сироватці крові та печінці щурів після ураження токсикантом. Встановлено, що на 3-тю, 7-му та 10-ту доби експерименту досліджуваний показник зріс у 3,5, 4,8 та 5,7 раза у сироватці крові та у 2,2, 2,6 та 2,8 раза у печінці уражених тварин відповідно відносно контрольної групи.

**Вміст 2,4-ДНФГ основного характеру (мкмоль/г протеїну) в сироватці крові та печінці щурів, уражених парацетамолом, та після застосування екстракту з грибів шиїтаке ( $M \pm m; n = 6$ )**

| Групи тварин | Показники       |                |                 |                 |                 |                 |
|--------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|              | 3-тя доба       |                | 7-ма доба       |                 | 10-та доба      |                 |
|              | сироватка крові | печінка        | сироватка крові | печінка         | сироватка крові | печінка         |
| ІК           | 0,011 ± 0,002   | 0,037 ± 0,003  | 0,011 ± 0,002   | 0,037 ± 0,003   | 0,011 ± 0,002   | 0,037 ± 0,003   |
| КП           | 0,039 ± 0,005*  | 0,080 ± 0,004* | 0,053 ± 0,005*  | 0,095 ± 0,008*  | 0,063 ± 0,004*  | 0,104 ± 0,009*  |
| КП + Силібор | 0,034 ± 0,003   | 0,067 ± 0,006  | 0,035 ± 0,004** | 0,054 ± 0,004** | 0,032 ± 0,003** | 0,052 ± 0,005** |
| КП + ГЕГШ    | 0,028 ± 0,004   | 0,066 ± 0,008  | 0,033 ± 0,005** | 0,051 ± 0,005** | 0,029 ± 0,004** | 0,049 ± 0,006** |

У разі застосування ГЕГШ мало місце вірогідне зниження вмісту 2,4-ДНФГ нейтрального та основного характеру у сироватці крові та печінці тварин із токсичним гепатитом. Відзначено, що до кінця експерименту більш виражений позитивний ефект на активність процесів ОМП проявив ГЕГШ відносно препарату порівняння.

Ключовим ензимом антиоксидантного захисту організму є супероксиддисмутаза, яка забезпечує переривання ланцюгів оксигензалежних вільнорадикальних реакцій, викликаючи дисмутацію супероксидного аніон-радикалу ( $O_2^-$ ) із вивільненням пе-

роксида гідрогену, що може передувати утворенню найбільш токсичного гідроксильного радикала (ОН<sup>•</sup>) та триплетного кисню [8]. Щоб знешкодити пероксид гідрогену, клітини використовують каталазу – ензим, що перетворює пероксид гідрогену на воду та молекулярний кисень [22].

Важливо відзначити, що як зниження, так і підвищення активності СОД є причиною розвитку патологічних процесів. У першому випадку внаслідок недостатнього захисту від активних форм кисню, у другому – в результаті посилення цитотоксичної дії пероксиду гідрогену, що утворюється в результаті дисмутації супероксиду.

Про ураження антиоксидантної системи захисту організму тварин після введення парацетамолу свідчить значне зниження активності СОД в сироватці крові та печінці щурів (табл. 4). Зниження активності СОД за умов розвитку гепатиту підтверджують й інші автори [6, 23].

Т а б л и ц я 4

**Супероксиддисмутазна активність у сироватці крові та печінці (мкат/г протеїну) щурів, уражених парацетамолом, та після застосування екстракту з грибів шиїґаке ( $M \pm m; n = 6$ )**

| Групи тварин | Показники       |               |                 |               |                 |                |
|--------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|
|              | 3-тя доба       |               | 7-ма доба       |               | 10-та доба      |                |
|              | сироватка крові | печінка       | сироватка крові | печінка       | сироватка крові | печінка        |
| КК           | 62,40 ± 1,76    | 52,08 ± 1,66  | 62,40 ± 1,76    | 52,08 ± 1,66  | 62,40 ± 1,76    | 52,08 ± 1,66   |
| КП           | 43,72 ± 1,73*   | 39,49 ± 1,85* | 41,33 ± 1,15*   | 37,42 ± 1,89* | 40,07 ± 1,10*   | 37,86 ± 1,18*  |
| КП+ Силібор  | 48,04 ± 2,86    | 41,28 ± 1,57  | 50,86 ± 2,36**  | 43,36 ± 2,25  | 52,94 ± 1,55**  | 44,81 ± 1,89** |
| КП+ГЕГШ      | 48,41 ± 2,99    | 41,94 ± 1,76  | 51,02 ± 2,03**  | 43,97 ± 2,72  | 53,23 ± 2,74**  | 45,01 ± 1,92** |

За корекції гострого гепатиту ГЕГШ активність СОД у сироватці крові тварин характеризувалася тенденцією до зростання відносно уражених щурів. Так, на 7-му та 10-ту доби експерименту активність ензиму зросла на 23% та 33% відповідно відносно контрольної патології. Щодо активності СОД у гомогенаті печінки щурів із гепатитом після застосування ГЕГШ, то вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) підвищення активності ензиму спостерігали на 10-ту добу дослідження на 19% відносно уражених тварин.

Ефективність функціонування ензимної антиоксидантної системи захисту, ключовими ферментами якої є супероксиддисмутаза та каталаза, має важливе значення для збереження структурної цілісності гепатоцитів та запобігання перебігу в них процесів ПОЛ.

Наступні наші дослідження полягали у вивченні активності каталази – ензиму класу оксиредуктаз, що бере участь у дезінтоксикації нерадикальної активної форми кисню – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Найбільша концентрація каталази відмічається у печінці. У пероксисомах гепатоцитів частина каталази становить 40% усіх білків, також висока її концентрація в мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі.

Після ураження щурів парацетамолом відмічено вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) зниження активності КТ у сироватці крові тварин у 2,6, 2,8 та 3,1 раза на 3-тю, 7-му та 10-ту добу експерименту відповідно щодо тварин інтактного контролю. У печінці уражених щурів спостерігали аналогічну тенденцію до зниження активності ензиму в усі терміни дослідження (табл. 5).

**Каталазна активність у сироватці крові (мкат/л) та печінці (мкат/кг) щурів, уражених парацетамолом, та після застосування екстракту з грибів шиїтаке ( $M \pm m; n = 6$ )**

| Групи тварин | Показники       |              |                 |               |                 |               |
|--------------|-----------------|--------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
|              | 3-тя доба       |              | 7-ма доба       |               | 10-та доба      |               |
|              | сироватка крові | печінка      | сироватка крові | печінка       | сироватка крові | печінка       |
| ІК           | 4,43 ± 0,36     | 7,16 ± 0,22  | 4,43 ± 0,36     | 7,16 ± 0,22   | 4,43 ± 0,36     | 7,16 ± 0,22   |
| КП           | 1,71 ± 0,17*    | 3,24 ± 0,31* | 1,60 ± 0,11*    | 3,05 ± 0,28*  | 1,41 ± 0,18*    | 2,86 ± 0,36*  |
| КП+ Силібор  | 2,03 ± 0,26     | 4,20 ± 0,30  | 2,90 ± 0,26**   | 4,94 ± 0,39** | 3,11 ± 0,18**   | 5,54 ± 0,50** |
| КП+ГЕГШ      | 2,09 ± 0,22     | 4,45 ± 0,36  | 3,01 ± 0,29**   | 5,13 ± 0,40** | 3,05 ± 0,13**   | 5,75 ± 0,40** |

Після використання для корекції гепатиту ГЕГШ спостерігали вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) підвищення активності каталази у сироватці крові щурів у 1,9 та 2,2 раза на 7-му та 10-ту добу розвитку гепатиту відповідно порівняно з ураженими тваринами. ГЕГШ проявив позитивний вплив на каталазну активність у печінці щурів із гострим гепатитом. Так, активність каталази на 7-му та 10-ту доби дослідження зросла під впливом екстракту шиїтаке в 1,7 та 2,0 раза відповідно щодо контрольної патології. Вірогідне підвищення каталазної активності у печінці та крові уражених тварин на 7-му та 10-ту доби експерименту спричинило й застосування як коригуючого чинника препарату порівняння.

### В и с н о в к и

1. Аналізуючи одержані результати, слід відзначити, що введення в організм парацетамолу спричинює біохімічні зміни в сироватці крові та печінці щурів, що підтверджується вірогідними змінами показників ТБК-АП, ОМП, СОД та каталази. Корекція ГЕГШ та Силібором позитивно вплинула на стан ПОЛ та систему антиоксидантного захисту організму за умов змодельованого гострого гепатиту, що супроводжуються зростанням активності СОД та каталази, зменшенням вмісту ТБК-АП та продуктів ОМП.

2. Одержані результати дають підставу стверджувати, що ГЕГШ виявляє антиоксидантні, гепатопротекторні властивості та, після проведення відповідних доклінічних і клінічних досліджень, може бути запропонований для профілактики та лікування захворювань печінки.

### С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. Лавришин Ю. Ю., Вархоляк І. С., Мартишук Т. В. та ін. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин // Наук. вісн. Львів. нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – 2016. – Т. 18, № 2 (66). – С. 100–111.
2. Діордіца Я. Антиоксидантна система печінки щурів за умов гострого гепатиту під час корекції комплексами антиоксидантів // Вісн. Львівського ун-ту. Серія біологічна. – 2019. – Вип. 89. – С. 12–20. <https://doi.org/10.30970/vbi.2019.81.02>
3. Резніков О. Г., Полумбрик О. М., Бальон Я. Г. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини // Вісн. НАН України. – 2014. – № 10. – С. 17–29.
4. Stanković M. N., Mladenović D., Nincjvić M. The effects of  $\alpha$ -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced NAFLD // J. Med. Food. – 2014. – N 17 (2). – P. 254–261. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0111>
5. Зверев Я. Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность // Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 5–13. <https://doi.org/10.17816/RCF1545-13>
6. Кравченко В. М., Шовкова З. В., Сенюк І. В. та ін. Вивчення ліпотропної активності екстракту з плодів сливи домашньої «Прунофіт» на моделі алкогольного гепатиту // Фармац. журнал. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 86–91. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.09>

7. Бішко О. І. Вільнорадикальні процеси за введення щурам гістаміну та гіпохлориту натрію: дис. ... канд. біол. наук: 03.00.02. – Львів, 2016. – 170 с.
8. Вильчинская Т. Кверцетин и его роль как антиоксиданта, цитостатика и онкопротектора // Клин. иммунология. Алергология. Инфектология. – 2014. – № 1–2 (70–71). – С. 55–58.
9. Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І. Дослідження гепатопротекторних властивостей густого екстракту грибів шиїтаке // Мед. клін. хімія. – Тернопіль, Укрмедкнига. – 2019. – № 4. – С. 28–34. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10845>
10. Ильинских Н. Н., Ильинских Е. Н., Глухова Л. Б. Антимутагенная активность экстрактов из мицелия грибов шиитаке (*Lentinula edodes*) при воздействии противоопухолевого препарата адриамицина на культуру лимфоцитов человека // Успехи мед. микологии. – 2015. – № 14 (14). – С. 423–427.
11. Li L., Qu M., Liu C. et al. Expression of a Recombinant *Lentinula edodes* Xylanase by *Pichia pastoris* and Its Effects on Ruminant Fermentation and Microbial Community in vitro Incubation of Agricultural Straws // *Frontiers in microbiology*. – 2018. – V. 9. – P. 2944. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02944>
12. Choi J. Y., Paik D. J., Kwon D. Y. et al. Dietary supplementation with rice bran fermented with *Lentinus edodes* increases interferon- $\gamma$  activity without causing adverse effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Nutrition J.* – 2014. – V. 13. – P. 35. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-35>
13. Gross D., Tolba R. Ethics in Animal-Based Research // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – V. 55, N 1–2. – P. 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
14. Калько К. О., Дроговоз С. М. Циркадіанна залежність гепатопротекторної активності антралю на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів // *Фармакол. лікарська токсикол.* – 2017. – № 2 (54). – С. 62–68.
15. Волошина Н. Б., Осипенко М. Ф., Литвинова Н. В. Фульминантний парацетамоловий гепатит // *Експерим. клін. гастроентерол.* – 2016. – № 9. – С. 103–106.
16. Луцзяк В. І., Багнокова Т. В., Луцзяк О. В. Показники оксидативного стресу. Тіобарбітурактивні продукти і карбонільні групи білків // *Укр. біохім. журн.* – 2004. – Т. 26. – С. 136–141.
17. Дубинина Е. Е. Окислительный стресс и окислительная модификация белков // *Med. Chemistry.* – 2001. – V. 2. – P. 5–12.
18. Babizhayev M. A. Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides // *Cell Biochem. Funct.* – 2011. – V. 29, N 3. – P. 183–206. <https://doi.org/10.1002/cbf.1737>
19. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
20. Шеламова М. А., Инсарова Н. И., Леценко В. Г. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы EXCEL. – Минск: БГМУ, 2010. – 96 с.
21. Jannot A. S., Agoristas T., Gayet-Ageron A. et al. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – V. 66, N 3. – P. 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>
22. Дроговоз С. М., Міщенко О. Я., Калько К. О. та ін. Циркадіанні ритми розвитку експериментального парацетамолового гепатиту та впливу гепатопротекторів на активність прооксидантно/антиоксидантних і цитолітичних процесів // *Клін. фармація.* – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 15–24. <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1485>

## References

1. Lavryshyn Yu. Yu., Varkholiak I. S., Martyschuk T. V. et al. Biologichne znachennia systemy antyoksydantnoho zakhystu orhanizmu tvaryn // *Nauk. visn. Lviv. Nats. un-tu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnologii im. S. Z. Hzytskoho.* – 2016. – T. 18, № 2 (66). – S. 100–111.
2. Diorditsa Ya. Antyoksydantna systema pechinky shchuriv za umovy hostroho hepatytu pid chas korektsii kompleksamy antyoksydantiv // *Visn. Lvivskoho un-tu. Seriya biologichna.* – 2019. – Vyp. 89. – S. 12–20. <https://doi.org/10.30970/vbi.2019.81.02>
3. Ryznikov O. H., Polumbryk O. M., Baljon Ya. H. Pro- ta antyoksydantna systemy i patolohichni protsesy v orhanizmi lyudyny // *Visn. NAN Ukrainy.* – 2014. – № 10. – S. 17–29.
4. Stanković M. N., Mladenović D., Nincjvić M. The effects of  $\alpha$ -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced NAFLD // *J. Med. Food.* – 2014. – N 17 (2). – P. 254–261. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0111>
5. Zvyeryev Ya. F. Flavonoidy glazami farmacologa. Antioksidantnaya i protivovospalitel'naya aktivnost // *Obzory po klin. farmakologii i lyekarstvennoi terapii.* – 2017. – T. 15, № 4. – S. 5–13. <https://doi.org/10.17816/RCF1545-13>
6. Kravchenko V. M., Shovkova Z. V., Senyuk I. V. et al. Vychennia lipotropnoi aktyvnosti ekstraktu z plodiv slyvy domashnoi «Prunofit» na modeli alkoholnoho hepatytu // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 6. – S. 86–91. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.09>
7. Bishko O. I. Vilnoradykalni protsesy za vvedennia shchuram histamine ta hipokhlorytu natriyu: dys. ... kand. boil. nauk: 03.00.02. – Lviv, 2016. – 170 s.
8. Vilchinskaya T. Kvyertsetin I yego rol kak antioksidanta, tsitostatika i onkoprotektora // *Klin. imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya.* – 2014. – № 1–2 (70–71). – S. 55–58.



9. *Herasyms I. I., Fira L. S., Medvid I. I.* Doslidzhennia hepatoprotekornykh vlastyvostei hustoho ekstraktu hrybiv shiitake // *Med. klin. khimiya.* – 2019. – № 4. – S. 28–34. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10845>
10. *Iljinskikh N. N., Iljinskikh Ye. N., Glukhova L. B.* Antimutagennaya aktivnost' ekstraktov iz mitseliya gribov shiitake (*Lentinula edodes*) pri vozdyeystvii protivopukholyevoho preparata adriamitsina na kul'turu limfotsytov chyelovyeka // *Uspeky med. mikologii.* – 2015. – № 14 (14). – S. 423–427.
11. *Li L., Qu M., Liu C. et al.* Expression of a Recombinant *Lentinula edodes* Xylanase by *Pichia pastoris* and Its Effects on Ruminant Fermentation and Microbial Community in vitro Incubation of Agricultural Straws // *Frontiers in microbiology.* – 2018. – V. 9. – P. 2944. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02944>
12. *Choi J. Y., Paik D. J., Kwon D. Y. et al.* Dietary supplementation with rice bran fermented with *Lentinus edodes* increases interferon- $\gamma$  activity without causing adverse effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Nutrition J.* – 2014. – V. 13. – P. 35. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-35>
13. *Gross D., Tolba R.* Ethics in Animal-Based Research // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – V. 55, N 1–2. – P. 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
14. *Kalko K. O., Drohovor S. M.* Tsyryadianna zalezhnist hepatoprotekornoj aktyvnosti antralyu na modeli hostroho parasetamolovoho hepatytu u shchuriv // *Farmakol. likarska toksykol.* – 2017. – № 2 (54). – S. 62–68.
15. *Voloshyna N. B., Osipyenko M. F., Litvinova N. V.* Ful'minantnyy parasetamolovyy gypatit // *Ekspyrim. klin. gastroenterol.* – 2016. – № 9. – S. 103–106.
16. *Lushchak V. I., Bahniukova T. V., Lushchak O. V.* Pokaznyky oksudatyvnoho stresu. Tiobarbituraktyvni produkty I karbonilni hrupy bilkiv // *Ukr. biokhim. zhurn.* – 2004. – T. 26. – S. 136–141.
17. *Dybinina Ye. Ye.* Okislityelnyy stress i okislityelnaya modifikatsiya belkov // *Med. Chemistry.* – 2001. – V. 2. – P. 5–12.
18. *Babizhayev M. A.* Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides // *Cell Biochem. Funct.* – 2011. – V. 29, N 3. – S. 183–206. <https://doi.org/10.1002/cbf.1737>
19. *Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G.* Myetod opryedilyeniya aktivnosti katalazy // *Laboratornoye dyelo.* – 1988. – № 1. – S. 16–19.
20. *Shelamova M. A., Insarova N. I., Lieshchienko V. H.* Statisticheskii analiz miediko-biologichieskikh dannykh s ispolzovaniem programmy EXCEL. – Minsk: BGMU, 2010. – 96 s.
21. *Jannot A. S., Agoritsas T., Gayet-Ageron A.* Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – V. 66, N 3. – P. 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>
22. *Drohovor S. M., Mishchenko O. Ya., Kalko K. O. et al.* Tsyryadianni rytmy rozvytku eksperymentalnoho parasetamolovoho hepatytu ta vplyv hepatoprotektoriv na aktyvnistj prooksydantno/antyoksydantnykh I tsytolitychnykh protsesiv // *Klin. farmatsiya.* – 2019. – T. 23, № 2. – S. 15–24. <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1485>

Надійшла до редакції 13 квітня 2021 р.  
Прийнято до друку 10 травня 2021 р.

I. I. Герасимець (<http://orcid.org/0000-0001-7108-3251>),  
Л. С. Фіра (<http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>),  
І. І. Медвідь (<http://orcid.org/0000-0003-4703-4438>)

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

**АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ У ЩУРІВ ІЗ ПАРАЦЕТАМОЛОВИМ ГЕПАТИТОМ ТА КОРЕКЦІЄЮ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ІЗ ГРИБІВ ШІІТАКЕ**

**Ключові слова:** гриби шіітаке, парацетамол, гепатит, густий екстракт, окиснювальний стрес, антиоксидантні властивості

**А Н О Т А Ц І Я**

Антиоксидантна система захисту організму тварин контролює та гальмує всі етапи реакцій утворення вільних радикалів, починаючи від їх ініціації та закінчуючи утворенням гідроперексидів та малонового діальдегіду. Порушення в роботі системи антиоксидантного захисту організму можуть спричинювати як ендо- так і екзогенні чинники, призводячи до розвитку оксидативного стресу. З метою мінімізації негативного впливу та корекції наявних порушень застосовують антиоксиданти як природного, так і синтетичного походження. Перевагу надають антиоксидантам природного походження через м'яку дію та мінімальну кількість побічних ефектів.

Упродовж тисячоліть гриби шіітаке відомі в Японії та Китаї як продукт, що представляє живильну та медичну цінність. Вони мають у своєму складі надзвичайно багатий комплекс різних біологічно активних речовин, які можуть виявляти антиоксидантну, гепатопротекторну дію та здійснювати вплив на патогенез захворювань печінки.

Метою дослідження було вивчення впливу густого екстракту з грибів шиїтаке на активність вільнорадикальних процесів та показники антиоксидантної системи за умов парацетамолового гепатиту у щурів.

Експериментальну роботу здійснювали на білих щурах-самцях, яких розділили на 10 груп, по 6 тварин у кожній. Гострий гепатит моделювали шляхом інтрагастрального введення парацетамолу у дозі 1 250 мг/кг 1 раз на добу (протягом 2 діб) у вигляді суспензії у 2%-му розчині крохмального гелю. Досліджували вплив густого екстракту грибів шиїтаке на модельовану патологію, який вводили інтрагастрально за 2 години до введення парацетамолу та щоденно після ураження в дозі 150 мг/кг маси тіла щура. Препаратом порівняння було обрано Силібор, який вводили за тією самою схемою, що і досліджуваний екстракт, в дозі 20 мг/кг маси тіла тварини. Евтаназію робили на 3-тю, 7-му та 10-ту добу від початку ураження. Дослідженню піддавали гомогенат печінки та сироватку крові тварин. Ефективність густого екстракту грибів шиїтаке за умов модельованої патології оцінювали за супероксиддисмутазою та каталазою активністю, а також за вмістом ТБК-активних продуктів та продуктів окисної модифікації протеїнів.

Про ураження печінки та розвиток гострого гепатиту у щурів свідчить підвищення вмісту ТБК-активних продуктів та продуктів окисної модифікації протеїнів у сироватці крові та печінці тварин після токсичного впливу парацетамолу. Також відзначали зниження активності таких ензимів антиоксидантного захисту як каталаза та супероксиддисмутаза.

Виконані нами дослідження дали змогу виявити позитивний вплив густого екстракту з грибів шиїтаке на активність процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації протеїнів за умов ураження білих щурів парацетамолом.

И. И. Герасимец (<http://orcid.org/0000-0001-7108-3251>),

Л. С. Фира (<http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>),

И. И. Медвидь (<http://orcid.org/0000-0003-4703-4438>)

*Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины*

#### АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У КРЫС С ПАРАЦЕТАМОЛОВЫМ ГЕПАТИТОМ И КОРРЕКЦИЕЙ ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ИЗ ГРИБОВ ШИИТАКЕ

**Ключевые слова:** грибы шиитаке, парацетамол, гепатит, густой экстракт, окислительный стресс, антиоксидантные свойства

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Антиоксидантная система защиты организма животных контролирует и тормозит все этапы реакций образования свободных радикалов, начиная от их инициации и заканчивая образованием гидропероксидов и малонового диальдегида. Нарушения в работе системы антиоксидантной защиты организма могут вызвать как эндо- так и экзогенные факторы, приводя к развитию оксидативного стресса. С целью минимизации негативного влияния и коррекции имеющихся нарушений применяют антиоксиданты как природного, так и синтетического происхождения. Предпочтение отдается антиоксидантам природного происхождения из-за мягкого действия и минимального количества побочных эффектов.

В течение тысячелетий грибы шиитаке известны в Японии и Китае как продукт, представляющий питательную и медицинскую ценность. Они имеют в своем составе чрезвычайно богатый комплекс различных биологически активных веществ, которые могут проявлять антиоксидантное, гепатопротекторное действие и оказывать влияние на патогенез заболеваний печени.

Целью исследования было изучение влияния густого экстракта грибов шиитаке на активность свободнорадикальных процессов и показатели антиоксидантной системы в условиях парацетамолового гепатита у крыс.

Экспериментальную работу выполняли на белых крысах-самцах, которых разделили на 10 групп, по 6 животных в каждой. Острый гепатит моделировали путем интрагастрального введения парацетамола в дозе 1 250 мг/кг 1 раз в сутки (в течение 2 суток) в виде суспензии в 2%-м растворе крахмального геля. Исследовали влияние густого экстракта грибов шиитаке на вызванную патологию, который вводили интрагастрально за 2 часа до введения парацетамола и ежедневно после поражения в дозе 150 мг/кг массы тела крысы. Препаратом сравнения был выбран Силибор, который вводили по той же схеме, что и исследуемый экстракт, в дозе 20 мг/кг массы тела животного. Евтаназію выполняли на 3-и, 7-е и 10-е сутки от начала поражения. Исследованию подвергали гомогенат печени и сыворотку крови животных. Эффективность густого экстракта грибов шиитаке в условиях моделированной патологии оценивали по супероксиддисмутазной и каталазной активности, а также по содержанию ТБК-активных продуктов и продуктов окислительной модификации протеинов.

О поражении печени и развитии острого гепатита у крыс свидетельствует повышение содержания ТБК-активных продуктов и продуктов окислительной модификации протеинов в сыворотке крови и печени животных после токсического воздействия парацетамола. Также отмечали снижение активности таких энзимов антиоксидантной защиты как каталаза и супероксиддисмутаза.

Выполненные нами исследования дали возможность обнаружить положительное влияние густого экстракта грибов шиитаке на активность процессов липопероксидации и окислительной модификации протеинов в условиях поражения белых крыс парацетамолом.

I. I. Herasymets (<http://orcid.org/0000-0001-7108-3251>),

L. S. Fira (<http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>),

I. I. Medvid (<http://orcid.org/0000-0003-4703-4438>)

*Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine*

ACTIVITY OF FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES IN RATS WITH PARACETAMOL

HEPATITIS AND CORRECTION WITH SHIITAKE MUSHROOMS THICK EXTRACT

**Key words:** shiitake mushrooms, paracetamol, hepatitis, thick extract, oxidative stress, antioxidant properties

#### A B S T R A C T

The antioxidant defense system controls and inhibits all stages of free radical formation reactions, which start from their initiation and end with the formation of hydroperoxides and malonic dialdehyde. Disorders of the body's antioxidant defense system can be caused by both endogenous and exogenous factors and can lead to the oxidative stress development. For the purpose of the negative impact minimizing and correction of the existing disorders, both natural and synthetic origin antioxidants are used. Preference is given to antioxidants of natural origin, due to their mild action and minimal side effects.

Shiitake mushrooms are known in China and Japan as a product that has nutritional and medicinal value, for thousands of years. They contain an extremely rich complex of various biologically active substances that can have antioxidant, hepatoprotective effect and influence on the liver diseases pathogenesis.

The aim of the work was to investigate the effect of shiitake mushrooms thick extract on the activity of free radical processes and indicators of the antioxidant system under the conditions of paracetamol hepatitis in rats.

The experimental work was being conducted on the white male rats, which were divided into 10 groups of 6 animals each. Acute hepatitis was simulated by intragastric administration of paracetamol in a dose of 1250 mg/kg 1 time per day (for 2 days) as a suspension in 2% starch gel solution. We investigated the effect of shiitake mushrooms thick extract on the induced pathology, which was administered intragastrically 2 hours before the paracetamol introduction and daily after the lesion in a dose of 150 mg/kg of the rat's body weight. Silibor was selected as the comparison drug, which was administered according to the same scheme like the investigated extract in a dose of 20 mg/kg of the animal's body weight. Euthanasia was conducted on the 3rd, 7th and 10th day after the onset of the lesion. Liver homogenate and animal serum were examined. The effectiveness of shiitake mushrooms thick extract was evaluated under the conditions of the caused pathology by superoxide dismutase and catalase activity, as well as by the content of TBA-active and proteins oxidative modification products.

An increasing of the TBA-active products content and the products of proteins oxidative modification in the serum and liver of animals after the toxic paracetamol exposure testifies to the liver damage and the development of acute hepatitis in rats. Decreased activity of antioxidant enzymes such as catalase and superoxide dismutase was also noted.

An investigation, which was conducted by us, allowed us to reveal a positive effect of shiitake mushrooms thick extract on the activity of lipoperoxidation and oxidative modification of proteins under the conditions of white rats paracetamol lesion.

*Електронна адреса для листування з авторами: [irunaherasymets@gmail.com](mailto:irunaherasymets@gmail.com)*

*(Герасимець І. І.)*

Незабутній керівник і людина

ДО 90-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ЛЮБОВІ ОЛЕКСАНДРІВНИ СЕМИКІНОЇ – БАГАТОРІЧНОГО КЕРІВНИКА АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ



*Ми повік шанувать тебе будемо  
І любить як друга свого.*

*Леся Українка*

Час летить неспинно. Вже 18 років як Любов Олександрівна Семикіна відійшла у вічність. Та в пам'яті колег, рідних і друзів вона залишається як незабутній високопрофесійний керівник, надзвичайно порядна і доброзичлива людина, дбайлива мама і бабуся.

У серцях багатьох зберігається пам'ять про фізично красиву жінку, турботливого керівника про кожного підлеглого.

Любов Олександрівна народилася 26 жовтня 1931 року в селищі Згурівка Згурівського району Київської області в сім'ї вчителя. До речі, батько був безвинно репресований, і вона в житті всього добивалася без батьківської допомоги.

Любов Олександрівна розповідала мені, як в обласному управлінні КДБ, вже будучи керівником аптекоуправління, їй показали сфабриковану справу на батька, і на початку справи вже стояв штамп: «Безвинно репресований».

У 1950 р. Любов Олександрівна закінчила Полтавську фармацевтичну школу. Працювала у торгових відділах Полтавського, Черкаського та Дніпропетровського обласних аптекоуправлінь. Пройшла всі шаблі кар'єрного зросту – від рядового товаровознавця до начальника торгового відділу Дніпропетровського аптекоуправління.

У 1964 р. закінчила Запорізький фармацевтичний інститут та одержала вищу фармацевтичну освіту.

У 1968 р. очолила аптечну службу Дніпропетровської області, керівником якої пропрацювала тридцять два роки. Слід зазначити, що протягом цього часу назва і структура управління аптечною мережею змінювалась: аптекоуправління облздороввідділу, аптекоуправління облвиконкому, обласне виробниче об'єднання, комунальне підприємство «Фармація».

Любов Олександрівна була керівником від природи. Протягом всього професійного життя вона віддавалась роботі. Під її безпосереднім керівництвом було організовано понад 300 аптек, побудовано аптечні склади і фармацевтичні фабрики в м. Дніпропетровську та Кривому Розі, а також найбільшу в Україні чотириповерхову міжлікарняну аптеку в м. Дніпродзержинську і сучасні за типовими проектами в містах Дніпропетровську, Нікополі та Кривому Розі. Аптеки були в той час оснащено найсучаснішим технологічним обладнанням, що давало змогу задовольнити потребу лікувальних закладів у стерильних лікарських розчинах.

Завдяки зусиллям Любові Олександрівни, її професійному хисту і таланту, в області було створено ефективну систему медикаментозного забезпечення населення через аптечні пункти, широку мережу аптек в селах і містах, населених пунктах області.

Слід зазначити, що Л. О. Семикіна у своїх наукових статтях, виступах на професійних з'їздах, нарадах і конференціях теоретично обґрунтувала і на практиці довела важливу роль фармацевтичного правління щодо нормального функціонування системи охорони здоров'я.

Сотні аптечних закладів, створених Любов'ю Олександрівною Семикіною і її командою, і в наш час продовжують функціонувати і надавати медикаментозну допомогу населенню в містах і сільських населених пунктах Дніпропетровської області.

Як найдорожчу святиню зберігаємо пам'ять про Любов Олександрівну Семикіну – видатного керівника аптечної служби, колеги і друга.

*Доцент Борищук В.О. і група колишніх колег*

**Засновники журналу:** *Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

**Журнал зареєстровано** 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

**Мова видання:** статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

**Електронну версію** наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar, DOAJ. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 31. 05. 2021 р., протокол № 7.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 3, травень–червень, Том 75, 2021. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 07. 06. 2021 р. Підписано до друку 23. 06. 2021 р.

Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 17831

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

**Адреса редакції:** 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: [pharmjournal@dec.gov.ua](mailto:pharmjournal@dec.gov.ua)

**Офіційний сайт** «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>