

ISSN 0367-3057 (print), eISSN 2617-9628 (online). Фармац. журн. 2023. Т.78, № 5. 1-95

ISSN 0367-3057 (print)
eISSN 2617-9628 (online)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL

78 (5) • 2023

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 78, № 5
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ–ЖОВТЕНЬ
2023•Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

C O N T E N T

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ

ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY

*Ніженковська І. В., Бабенко М. М.,
Гала Л. О., Шолойко Н. В., Дацюк Н. О.*
Аналіз забезпечення населення
лікарськими засобами за кошти
державного бюджету в Україні 3

*Nizhenkovska I. V., Babenko M. M.,
Hala L. O., Sholoiko N. V., Datsiuk N. O.*
Analysis of access to medicines for
the population by the state budget in
Ukraine..... 3

*Михалина Г. А., Городецька І. Я.,
Корнієнко О. М., Грушківська Д. Т.*
Дослідження асортименту та
інформаційного супроводу дієтичних
добавок на ринку України 11

*Mykhalyna H. A., Horodetska I. Ya.,
Korniyenko O. M., Hrushkovska D. T.*
Research of the range and information
support of dietary supplements on the
market of Ukraine 11

Волкова А. В., Ноздріна А. А. Аналіз
обізнаності фахівців сфери охорони
здоров'я та населення щодо вірусних
гепатитів у контексті децентралізації
діагностики 20

Volkova A. V., Nozdrina A. A. Analysis
of the awareness by healthcare
professionals and the public about
viral hepatitis in the context of
decentralisation of diagnostics 20

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

PHARMACOECONOMICS

*Брух М. І., Левицька О. Р.,
Городецька І. Я., Корнієнко О. М.,
Громовик Б. П.* Імуномодулятори
як об'єкти фармацевтичного ринку.
Повідомлення II. Дослідження
цінової кон'юнктури роздрібною
сегмента ринку та економічної
доступності імуностимуляторів 34

*Brukh M. I., Levytska O. R.,
Horodetska I. Ya., Korniyenko O. M.,
Hromovyk B. P.* Immunomodulators
as objects of the pharmaceutical
market. Message II. Research of the
price conjuncture of the retail market
segment and economic availability of
immunostimulants..... 34

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

Трофімова Т. С., Гоцуля А. С.
Алкілпохідні 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-5-метилксантину: синтез і властивості..... 45

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

Шевченко В. О., Шпичак О. С., Ролік-Аттія С. М. Оцінка ризиків як важливий фактор у процесі розроблення складу ін'єкційного розчину..... 53

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Леонтиєв Б. С., Хворост О. П. Дослідження елементного складу серій плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.)..... 62

Степанова С. І., Штриголь С. Ю., Товчига О. В., Демешко О. В. Клініко-фармакологічні аспекти застосування вербени лікарської (*Verbena officinalis* L.) у лікуванні захворювань дихальної системи (огляд літератури)..... 71

**КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ
І ФАРМАКОЛОГІЯ**

Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В., Хромагіна Л. М. Карієспрофілактична ефективність 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів 84

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUNDS**

Trofimova T. S., Gotsulia A. S. Alkyl derivatives of 7'-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine: synthesis and properties.....

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

Shevchenko V. O., Shpychak O. S., Rolik-Attia S. M. Risk assessment as an important factor in the process developing the composition of the injection solution.....

**PHARMACOGNOSTIAL,
PHYTOCHEMICAL RESEARCH**

Leontiiiev B. S., Khvorost O. P. Study of the elemental composition of a series of virland fruits (*Viburnum opulus* L.).....

Stepanova S. I., Shtrygol S. Yu., Tovchiga O. V., Demeshko O. V. Clinical and pharmacological aspects of vervain (*Verbena officinalis* L.) using in the treatment of respiratory system diseases (literature review)

**CLINICAL PHARMACY AND
PHARMACOLOGY**

Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Khromagina L. M. Caries preventive efficacy of 2-,3-,4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 615.1:336.12:354(477)

DOI: 10.32352/0367-3057.5.23.01

І. В. ПІЖЕНКОВСЬКА (<http://orcid.org/0000-0001-5065-3147>), д-р мед. наук, проф.,
М. М. БАБЕНКО (<http://orcid.org/0000-0003-1012-136>), канд. фарм. наук, доцент,
Л. О. ГАЛА (<http://orcid.org/0000-0002-0086-2706>), д-р фарм. наук, проф.,
Н. В. ШОЛОЙКО (<http://orcid.org/0000-0002-5083-7218>), канд. фарм. наук, доцент,
Н. О. ДАЦЮК (<http://orcid.org/0000-0002-5975-7978>), канд. фарм. наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

АНАЛІЗ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ЗА КОШТИ ДЕРЖАВНОГО БЮДЖЕТУ В УКРАЇНІ

Ключові слова: лікарські засоби, ціноутворення, нормативно-правова база, оцінка медичних технологій, договори керованого доступу

АНОТАЦІЯ

Ціна лікарських засобів є важливим фактором забезпечення доступності для населення у системі охорони здоров'я. Україна активно впроваджує політики ціноутворення в системі охорони здоров'я відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Рекомендації ВООЗ спрямовано на досягнення двох важливих цілей. По-перше, вони прагнуть забезпечити доступність ефективних лікарських засобів для населення, щоб кожен пацієнт мав можливість отримати необхідне лікування. По-друге, це створення умов для фармацевтичних компаній, щоб вони мали стимул продовжувати свою інноваційну діяльність у сфері медицини.

Метою дослідження є аналіз та оцінка політик ціноутворення, які забезпечують доступність для населення України лікарських засобів за кошти державного бюджету та їх відповідності рекомендаціям ВООЗ.

Встановлено, що в Україні існують декілька напрямів, спрямованих на забезпечення доступності лікарських засобів для населення за рахунок коштів державного бюджету: закупівля лікарських засобів у рамках Національного переліку лікарських засобів, програма «Доступні ліки», централізована закупівля лікарських засобів за кошти державного бюджету, закупівлі інноваційних лікарських засобів через Договори керованого доступу. Ціноутворення на лікарські засоби за різними програмами здійснюється за різними підходами.

Аналіз законодавчого середовища, що регулює ціноутворення на лікарські засоби в Україні відповідно до політик ціноутворення, рекомендованих ВООЗ, виявив, що декілька політик ціноутворення функціонують на задовільному рівні. Серед них зовнішнє та внутрішнє референтне ціноутворення, регулювання націнок, визначення цін на основі вартості, а також звільнення від податків або зниження податку на лікарські засоби. Однак існують політики, які потребують подальшого розроблення та удосконалення. Серед них – сприяння прозорості цін, проведення тендерів та переговорів, об'єднання закупівель, сприяння використанню генериків та біосимілярів із гарантованою якістю, а також впровадження ціноутворення «витрати плюс» для встановлення ціни на лікарські засоби.

Таким чином, уніфікація переліків лікарських засобів та підходів до ціноутворення є одним із найважливіших завдань на шляху до Євроінтеграції. Моніторинг ринкових цін зі забезпеченням контролю їх відповідності є необхідним кроком для поліпшення доступності ефективних лікарських засобів для населення.

I. V. NIZHENKOVSKA (<http://orcid.org/0000-0001-5065-3147>),
M. M. BABENKO (<http://orcid.org/0000-0003-1012-136>),
L. O. HALA (<http://orcid.org/0000-0002-0086-2706>),
N. V. SHOLOIKO (<http://orcid.org/0000-0002-5083-7218>),
N. O. DATSIUK (<http://orcid.org/0000-0002-5975-7978>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

ANALYSIS OF ACCESS TO MEDICINES FOR THE POPULATION BY THE STATE BUDGET IN UKRAINE

Key words: medicines, pricing, regulatory framework, health technology assessment, managed entry agreements

ABSTRACT

The price of medicines is an important factor in ensuring accessibility for the population in the health-care. Ukraine actively implements pricing policies in the healthcare in accordance with the recommendations of the World Health Organization (WHO). WHO recommendations aim to achieve two important objectives. First, they seek to ensure the availability of effective medicines for the population so that every patient has the opportunity to receive necessary treatment. Second, it is to create conditions for pharmaceutical companies to have incentives to continue their innovative activities in the field of medicine.

The purpose of the research is to analyze and evaluate pricing policies that ensure the accessibility of medicines for the Ukrainian population through state budget funding and their compliance with WHO recommendations.

It has been established that in Ukraine, there are several directions aimed at ensuring the population's accessibility to medicines through state budget funding: the purchase of medicines within the National Essential Medicine List, the «Affordable Medicines» program, centralized procurement of medicines and the purchase of innovative medicines through Managed Entry Agreements. Pricing for medicines under various programs is carried out using different approaches.

An analysis of the legislative environment regulating medicine pricing in Ukraine in accordance with WHO-recommended pricing policies has revealed that several pricing policies are functioning at a satisfactory level. These include external and internal reference pricing, mark-up regulation, cost-based pricing, as well as tax exemptions or reductions for medicines. However, there are policies that require further development and improvement. These include promoting price transparency, conducting tenders and negotiations, consolidating procurement, promoting the use of generics and biosimilars with guaranteed quality, as well as introducing cost-plus pricing to determine medicine prices.

Thus, standardization of the lists of medicines and pricing approaches is one of the most important tasks on the path to European integration. Monitoring market prices with control over their compliance is a necessary step to improve the population's access to effective medicines.

Вступ

Забезпечення доступності лікарських засобів (ЛЗ) визначено пріоритетним напрямом діяльності Кабінету Міністрів України (КМУ) на найближчі роки, що відображено в Державній стратегії реалізації державної політики забезпечення населення ЛЗ на період до 2025 року [1].

Ціна ЛЗ є важливим фактором забезпечення доступності для населення у системі охорони здоров'я. Відповідно до Закону України «Про ціни і ціноутворення» [2] ціни класифікують на вільні та регульовані державою. Вільні ціни встановлюють суб'єкти господарювання самостійно за згодою сторін на всі товари, крім тих, що підлягають державному регулюванню. Водночас ціни на ЛЗ, які закуповуються за кошти державного бюджету, в Україні досить суттєво регулюються законодавчими актами.

Україна активно впроваджує політики ціноутворення в системі охорони здоров'я відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)

[3]. Рекомендації ВООЗ спрямовані на досягнення двох важливих цілей. По-перше, вони прагнуть забезпечити доступність ефективних лікарських засобів для населення, щоб кожен пацієнт мав можливість отримати необхідне лікування. По-друге, це створення умов для фармацевтичних компаній, щоб вони мали стимул продовжувати свою інноваційну діяльність у сфері медицини.

Згідно з останнім випуском Рекомендацій щодо ціноутворення на ЛЗ від 2020 року, ВООЗ виділяє десять цінкових політик, які можуть бути використані для встановлення, управління або впливу на ціноутворення на ЛЗ. Важливий акцент у цих рекомендаціях приділяється необхідності взаємодії між різними політиками ціноутворення для забезпечення взаємного підсилення та запобігання неефективного використання цих політик [3].

Українські науковці (Немченко А. С., Косяченко К. Л., Олещук О. М., Назаркіна В. М., Кубарева І. В., Власенко І. О., Демченко І. С., Заліська О. М. та ін.) активно і системно досліджують та вивчають питання ціноутворення на лікарські засоби [4–8].

Метою дослідження є аналіз та оцінка політик ціноутворення, які забезпечують доступність для населення України ЛЗ за кошти державного бюджету та їх відповідності згідно з рекомендаціями ВООЗ.

Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження було виконано аналіз поточної нормативно-правової бази та наукової літератури щодо забезпечення населення ЛЗ за кошти державного бюджету та здійснено огляд законодавчого середовища, що регулює ціноутворення на ЛЗ в Україні відповідно до політик ціноутворення, рекомендованих ВООЗ.

Результати дослідження та обговорення

В Україні існують декілька програм, спрямованих на забезпечення доступності для населення ЛЗ за кошти державного бюджету. Серед них важливі такі:

1. Закупівля лікарських засобів у рамках Національного переліку лікарських засобів (Нацперелік) [9, 10].

Останню редакцію Нацпереліку було затверджено постановою КМУ від 01.06.2023 року № 18 [10]. У цей перелік включено ЛЗ, щодо яких було надано позитивні рекомендації Департаментом оцінки медичних технологій (ОМТ) ДЕЦ МОЗ України щодо доцільності їх включення за висновками державної ОМТ. Граничні ціни на ЛЗ із Нацпереліку, які не пройшли ОМТ, встановлюються шляхом проведення зовнішнього та внутрішнього референтного ціноутворення, а також шляхом декларування.

Заклади охорони здоров'я мають можливість закуповувати ЛЗ, які не входять до Нацпереліку, лише після 100%-го задоволення потреби у ЛЗ, що включено до Нацпереліку, та за наявності бюджетних асигнувань, які залишаються після задоволення цієї потреби. На жаль, наразі моніторинг фактичного стану забезпечення ЛЗ є обмеженим.

2. Програма «Доступні ліки» для амбулаторного забезпечення [11, 12].

Програма «Доступні ліки» в Україні розпочалась у 2017 році [11, 12] з обмеженої групи ЛЗ, до якої було включено 23 міжнародні непатентовані назви (МНН) для лікування таких захворювань, як серцево-судинні (17 МНН), цукровий діабет 2 типу (3 МНН) і бронхіальна астма (3 МНН). Ці ЛЗ було включено до Нацпереліку, і їх вартість повністю або частково компенсувалася з державного бюджету (реімбурсація).

Починаючи з квітня 2019 року, адміністрування програми «Доступні ліки» здійснює Національна служба здоров'я України (НСЗУ). Ця програма реімбурсації ЛЗ значно розширилась і на сьогодні включає ЛЗ для лікування таких захворювань:

- серцево-судинні захворювання;
- профілактика інсультів та інфарктів;
- нецукровий діабет, діабет I типу (інсулінозалежний) і II типу;
- хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів;
- психічні та поведінкові розлади, а також епілепсія;
- хвороба Паркінсона;
- імундепресивні ЛЗ;
- лікування болю.

Ця програма стала важливим кроком у забезпеченні доступності ЛЗ для населення України, охоплюючи більш широкий спектр захворювань, щоб пацієнтам на амбулаторному етапі отримати основні ЛЗ безоплатно або з частковою доплатою.

Граничні оптово-відпускні ціни на основні ЛЗ, які включено до програми «Доступні ліки», встановлюються шляхом проведення зовнішнього та внутрішнього референтного ціноутворення. НСЗУ два рази на рік оновлює реєстр ЛЗ, які підлягають відшкодуванню.

Додатково до вищезазначених загальнодержавних програм зі забезпечення доступності ЛЗ в Україні існують регіональні програми закупівлі та відшкодування ЛЗ на рівні обласних, районних та місцевих бюджетів [13]. Ці програми спрямовано на забезпечення потреб окремих категорій населення, зокрема осіб з інвалідністю, осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, а також осіб з певними захворюваннями відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 17.08.1998 року № 1303 [13]. Ці програми створено для того, щоб забезпечити доступність необхідних ЛЗ для тих, хто має особливі потреби, та відіграють важливу роль у підтримці здоров'я цих груп населення та полегшенні їхнього життя.

3. Централізована закупівля ЛЗ за кошти державного бюджету здійснюється через Державне підприємство «Медичні закупівлі України» МОЗ України (ДП Медзакупівлі України), створене 25 жовтня 2018 року [14] та входить до сфери управління МОЗ України. Основним документом для закупівель в Україні є Закон України «Про публічні закупівлі» [15]. У 2023 році ДП Медзакупівлі України було доручено здійснити закупівлю ЛЗ за 24 централізованими напрямками [16]. Разом із програмою відшкодування «Доступні ліки» ця система сприяє забезпеченню належного доступу населення до основних лікарських засобів та необхідних медичних виробів.

З метою забезпечення стабільного доступу пацієнтів до інноваційних ЛЗ в Україні запроваджено можливість заключати Договори керованого доступу, які передбачають умови постачання інноваційного ЛЗ за кошти державного бюджету з метою забезпечення доступності такого ЛЗ для пацієнтів [17]. На сьогодні 11 оригінальних препаратів закуповують за договорами керованого доступу [18].

Постановою Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 було уніфіковано процес включення ЛЗ до Номенклатур та Нацпереліку завдяки впровадженню ОМТ [19]. ОМТ дає можливість оцінювати не лише клінічну ефективність та безпеку, але і економічну ефективність, що є ключовим критерієм для обґрунтованого прийняття рішень включення конкретних ЛЗ до переліків, які можуть бути закуплені за кошти державного бюджету.

Україна зараз використовує різні механізми ціноутворення для різних програм. Останні кілька років активно обговорюється питання щодо узгодження політики ціноутворення між різними програмами, такими як «Доступні ліки», Нацперелік

та централізовані закупівлі. Метою є уніфікація механізмів ціноутворення та створення єдиного позитивного переліку, що є важливим завданням в рамках Євроінтеграції [20].

Забезпечення доступу до безпечних та високоефективних ЛЗ є ключовою складовою глобальних зусиль. Належно сформульована та реалізована політика ціноутворення на ЛЗ сприяє поліпшенню доступу пацієнтів до необхідних ЛЗ.

У таблиці наведено узагальнення нормативно-правових актів України, що стосуються політики ціноутворення на ЛЗ відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Т а б л и ц я

Нормативно-правові акти, що регулюють ціноутворення на лікарські засоби в Україні відповідно до рекомендацій ВООЗ

Політики ціноутворення згідно з ВООЗ [14]	Нормативно-правові акти України
Зовнішнє референтне ціноутворення	<ul style="list-style-type: none"> – Постанова Кабінету Міністрів України (КМУ) від 03.04.2019 р. № 426 «Про референтне ціноутворення на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти» зі змінами, внесеними постановою КМУ від 04.10.2022 р. № 1117 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України щодо референтного ціноутворення на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти» – Наказ МОЗ від 05.10.2022 р. № 1809 «Про референтне ціноутворення на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти»
Внутрішнє референтне ціноутворення	<ul style="list-style-type: none"> – Постанова КМУ від 04.10.2022 р. № 1117 «Про внесення змін до деяких постанов КМУ щодо референтного ціноутворення на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти» – Наказ МОЗ від 05.10.2022 р. № 1809 «Про референтне ціноутворення на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти»
Регулювання націнок у всьому ланцюгу дистрибуції ЛЗ	<ul style="list-style-type: none"> – Постанова КМУ від 09.11.2016 р. № 862 «Про державне регулювання цін на лікарські засоби» – Постанова КМУ від 17.10.2008 р. № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби» – Постанова КМУ від 25.03.2009 р. № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби та виробни медичного призначення»
Ціноутворення на основі вартості	<ul style="list-style-type: none"> – Постанова КМУ від 23.12.2020 р. № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної медичної експертизи» – Постанова КМУ від 27.01.2021 р. № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого входу та зупинення дії абзацу першого пункту 1² Постанови КМУ від 25.03.2009 р. № 333»
Сприяння прозорості цін	<ul style="list-style-type: none"> – Закон України «Про публічні закупівлі» – Постанова КМУ від 02.07.2014 № 240 «Питання декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби».
Тендери та переговори	<ul style="list-style-type: none"> – Закон України «Про публічні закупівлі» – Постанова КМУ від 27.01.2021 р. № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого входу та зупинення дії абзацу першого пункту 1² Постанови КМУ від 25.03.2009 р. № 333»
Об'єднані закупівлі	<ul style="list-style-type: none"> – Закон України «Про публічні закупівлі»
Сприяння використанню генериків та біосимілярів із гарантованою якістю	<ul style="list-style-type: none"> – Постанова КМУ від 27.12.2022 р. № 1464 «Деякі питання реалізації Програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році» – Наказ МОЗ від 15.12.2022 р. № 2265 «Про внесення змін до настанови “Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності”»

Політики ціноутворення згідно з ВООЗ [14]	Нормативно-правові акти України
Ціноутворення «витрати плюс» для встановлення ціни на ЛЗ	– Постанова КМУ від 02.07.2014 р. № 240 «Питання декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби»
Звільнення від податків або зниження податку на ЛЗ	– Постанова КМУ від 17.10.2008 р. № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби» – Постанова КМУ від 25.03.2009 № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби та виробни медичного призначення»

Аналіз законодавчого середовища, що регулює ціноутворення на ЛЗ в Україні відповідно до політик ціноутворення, рекомендованих ВООЗ, виявив, що декілька політик ціноутворення функціонують на задовільному рівні. Серед них – зовнішнє та внутрішнє референтне ціноутворення, регулювання націнок, визначення цін на основі вартості, а також звільнення від податків або зниження податку на ЛЗ. Однак існують політики, які потребують подальшого розроблення та удосконалення. Серед них сприяння прозорості цін, проведення тендерів та переговорів, об'єднання закупівель, сприяння використанню генериків та біосимілярів із гарантованою якістю, а також впровадження ціноутворення «витрати плюс» для встановлення ціни на ЛЗ.

Висновки

1. Аналіз законодавчого середовища ціноутворення на ЛЗ відповідно до рекомендацій ВООЗ виявив задовільне впровадження політик ціноутворення в Україні. Однак є політики, які потребують подальшого удосконалення, а саме сприяння прозорості цін, проведення тендерів та переговорів, об'єднання закупівель, сприяння використанню генериків із гарантованою якістю.

2. Встановлено, що в Україні існує декілька програм забезпечення населення ЛЗ за кошти державного бюджету. Визначено, що ціноутворення на ЛЗ за різними програмами здійснюється за різними підходами. Уніфікація переліків ЛЗ та підходів до ціноутворення є одним із найважливіших завдань на шляху до Євроінтеграції.

3. Моніторинг ринкових цін зі забезпеченням контролю їх відповідності є необхідним кроком для поліпшення доступу населення до ефективних ЛЗ.

Список використаної літератури

1. Постанова КМУ від 05 грудня 2018 р. № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-п#Text>

2. Закон України «Про ціни та ціноутворення». Редакція від 09.06.2022 р. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5007-17#Text>

3. WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. – 2020. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011878>

4. Демченко І. С. Договори керованого доступу: загальна характеристика // Підприємництво, господарство і право. – 2020. – № 8. – С. 76–81. <https://doi.org/10.32849/2663-5313/2020.8.12>

5. Зосименко О. М. Умови договору керованого доступу та особливості процедури укладення таких договорів // Аналітично-порівняльне правознавство. – 2023. – № 4. – С. 137–141. <https://doi.org/10.24144/2788-6018.2023.04.21>

6. Власенко І. О., Кубарева І. В., Давтян Л. Л., Корж Ю. В. Дослідження сучасних аспектів визначення вартості самоконтролю цукрового діабету // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2022. – Т 8, № 2. – С. 19–27. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.259>

7. Назаркіна В. М., Немченко А. С., Косяченко К. Л., Бабенко М. М. Методологія ціноутворення на лікарські засоби в системі охорони здоров'я на фармацевції / За ред. д-ра фарм. наук, проф. А. С. Немченко. – К.: Фармацевт Практик, 2022. – 288 с.

8. Піняжко О. Б., Ковтун Л. І., Заліська О. М. та ін. Впровадження оцінки медичних технологій на етапі доступу до ринку лікарських засобів в Україні // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 45–58. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.05>

9. Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333, остання редакція 26.08.2023 р. «Національний перелік основних лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-п#n15>

10. Постанова КМУ від 06 січня 2023 р. № 18 «Про внесення змін до Національного переліку основних лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/18-2023-%D0%BF#Text>

11. Постанова КМУ № 1440 від 29.12.2021 р. «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-п#Text>

12. Постанова КМУ від 27 лютого 2019 р. № 135 «Деякі питання реімбурсації лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/135-2019-п#Text>

13. Постанова КМУ від 17 серпня 1998 р. № 1303, редакція від 04.05.2023 р. «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF#Text>

14. Державне підприємство «Медичні закупівлі України» (ДП МЗУ, ДП «Медзакупівлі України»). – URL: <https://medzakupivli.com/uk/pro-mzu/pro-nas>

15. Закон України «Про публічні закупівлі», остання редакція 01.01.2023 р. – URL: <https://zakon.gov.ua/laws/show/922-19#Text>

16. МЗУ стають єдиним централізованим закупівельником ліків та медвиробів. – 23 січня 2023 р. – URL: <https://medzakupivli.com/uk/pro-mzu/novini/31496-mzu-staiut-iedynym-tsentralizovanim-zakupivelnykom-likiv-ta-medvyrobiv>

17. Постанова КМУ від 27 січня 2021 р. № 61. «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 12 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. N 333». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/61-2021-п#Text>

18. Постанова КМУ № 216 від 07 березня 2022 р., редакція від 21.04.2023 р. «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

19. Постанова КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300. «Про затвердження Порядку проведення Державної оцінки медичних технологій». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-п#Text>

20. Референтне ціноутворення на ліки в Україні: чи працює механізм? – 2023. – URL: <https://www.apteka.ua/article/668127>

References

1. Postanova KМУ vid 05 hrudnia 2018 r. № 1022 «Pro zatverdzhennia Derzhavnoi stratehii realizatsii derzhavnoi polityky zabezpechennia naseleennia likarskymy zasobamy na period do 2025 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-п#Text>

2. Zakon Ukrainy «Pro tsyny ta tsinoutvorennia». Redaktsiia vid 09.06.2022 r. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5007-17#Text>

3. WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. – 2020. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011878>

4. Demchenko I. S. Dohovory kерованого доступу: zahalna kharakterystyka // Pidpriemnytstvo, hospodarstvo i pravo. – 2020. – № 8. – S. 76–81. <https://doi.org/10.32849/2663-5313/2020.8.12>

5. Zosymenko O. M. Umovy dohovoru kерованого доступу ta osoblyvosti protsedury ukladennia takykh dohovoriv // Analychno-porivnialne pravoznavstvo. – 2023. – № 4. – S. 137–141. <https://doi.org/10.24144/2788-6018.2023.04.21>

6. Vlasenko I. O., Kubareva I. V., Davtian L. L., Korzh Yu. V. Doslidzhennia suchasnykh aspektiv vyznachennia vartosti samokontroliu tsukrovoho diabetu // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2022. – Т 8, № 2. – S. 19–27. <https://doi.org/10.24959/sphhej.22.259>

7. Nazarkina V. M., Nemchenko A. S., Kosiachenko K. L., Babenko M. M. Metodolohiia tsinoutvorennia na likarski zasoby v systemi okhorony zdorovia na farmatsii / Za red. d-ra farm. nauk, prof. A. S. Nemchenko. – K.: Farmatsyvt Praktlyk, 2022. – 288 s..

8. Piniashko O. B., Kovtun L. I., Zaliska O. M. *ta in.* Vprovadzhennia otsinky medychnykh tekhnolohii na etapi dostupu do rynku likarskykh zasobiv v Ukraini // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 3. – S. 45–58. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.05>

9. Postanova KMU vid 25 bereznia 2009 r. № 333, ostannia redaktsiia 26.08.2023 r. «Natsionalnyi perelik osnovnykh likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-p#n15>

10. Postanova KMU vid 06 sichnia 2023 r. № 18 «Pro vnesennia zmin do Natsionalnoho pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/18-2023-%D0%BF#Text>

11. Postanova KMU № 1440 vid 29.12.2021 r. «Deiaki pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia u 2022 rotsi». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-p#Text>

12. Postanova KMU vid 27 liutoho 2019 r. № 135 «Deiaki pytannia reimbursatsii likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/135-2019-p#Text>

13. Postanova KMU vid 17 serpnia 1998 r. № 1303, redaktsiia vid 04.05.2023 r. «Pro vporiadkuvannia bezplatnoho ta pilhovoho vidpusku likarskykh zasobiv za retseptamy likariv u razi ambulatornooho likuvannia okremykh hrup naselennia ta za pevnymy katehoriiami zakhvoriuvan». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF#Text>

14. Derzhavne pidpriemstvo «Medychni zakupivli Ukrainy» (DP MZU, DP «Medzakupivli Ukrainy»). – URL: <https://medzakupivli.com/uk/pro-mzu/pro-nas>

15. Zakon Ukrainy «Pro publichni zakupivli», ostannia redaktsiia 01.01.2023 r. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/922-19#Text>

16. MZU staiut yedynym tsentralizovanim zakupivelnykom likiv ta medvyrobiv. – 23 sichnia 2023 r. – URL: <https://medzakupivli.com/uk/pro-mzu/novini/31496-mzu-staiut-iedynym-tsentralizovanim-zakupivelnykom-likiv-ta-medvyrobiv>

17. Postanova KMU vid 27 sichnia 2021 r. № 61. «Deiaki pytannia shchodo dohovoriv kerovanoho dostupu ta zupynennia dii abzatsu pershooho punktu 12 postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 25 bereznia 2009 r. N 333». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/61-2021-p#Text>

18. Postanova KMU № 216 vid 07 bereznia 2022 r., redaktsiia vid 21.04.2023 r. «Deiaki pytannia zakupivli likarskykh zasobiv, medychnykh vyrobiv ta dopomizhnykh zasobiv do nykh». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

19. Postanova KMU vid 23 hrudnia 2020 r. № 1300. «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia Derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-p#Text>

20. Referentne tsinoutvorennia na liky v Ukrainy: chy pratsiuie mekhanizm? – 2023. – URL: <https://www.apteka.ua/article/668127>

Надійшла до редакції 18 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 15 жовтня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: nvsholoiko@gmail.com

(Шолойко Н. В.)

Г. А. МИХАЛИНА (<https://orcid.org/0009-0005-3109-0605>),

І. Я. ГОРОДЕЦЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>), канд. фарм. наук, доцент,

О. М. КОРНІЄНКО (<https://orcid.org/0000-0002-6471-9300>), канд. фарм. наук, доцент,

Д. Т. ГРУШКОВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-0051-279X>), канд. фарм. наук, доцент

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ТА ІНФОРМАЦІЙНОГО СУПРОВОДУ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК НА РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: дієтичні добавки, лікарські засоби, фармацевтичний ринок

АНОТАЦІЯ

Вітчизняний ринок дієтичних добавок сьогодні демонструє низку невирішених проблем, таких як: конкуренція цих продуктів із лікарськими засобами, призначення їх лікарями як основного лікування, поширення за допомогою мережевого маркетингу, часто некомпетентними людьми без відповідної освіти. Недостатній рівень інформованості лікарів і фармацевтів та відсутність механізмів належного контролю за дотриманням законодавства зумовлює необхідність актуалізації вимог до обігу та розповсюдження дієтичних добавок.

Метою дослідження став розгляд асортименту та супровідної інформації дієтичних добавок, представлених інтернет-ресурсом *Compendium.onLine* в розділі «Дієтичні добавки».

Використано методи інформаційного пошуку, контент-аналізу, систематизації даних та узагальнення.

Встановлено, що класифікаційний розподіл дієтичних добавок на інформаційному інтернет-ресурсі *Compendium.onLine* містить 17 груп, які імітують АТХ-класифікацію лікарських засобів. Лідерами за кількістю позицій дієтичних добавок є вітчизняні компанії ТОВ «Ключі здоров'я» – 157 позицій, та ТОВ «Краса і здоров'я» – 136 позицій. Всього в аналізованій сукупності представлено 508 виробників, зокрема 68 виробників лікарських засобів, які пропонували 673 позиції дієтичних добавок, що становило 19,92% в їх загальній сукупності. За формою випуску найчастіше було представлено капсули (36,31%) і таблетки (23,50%). Усього було представлено 50 форм випуску, 78,28% аналізованої номенклатури вироблено у вигляді лікарських форм. Аналіз змісту рекомендацій до застосування дієтичних добавок свідчить, що лише у 33,89% випадків вказано кількісні показники вмісту інгредієнтів, а у 38,62% – декларуються лікувальні властивості з наведенням медичних діагнозів, що може нести ризики медичного характеру у разі їх застосування, а тому потребує посилення системи контролю за дотриманням існуючих законодавчих вимог.

Доцільно запровадження спеціального маркування, яке підкреслює, що дієтичні добавки не є лікарськими засобами, та законодавчої заборони лікарям виписувати та рекомендувати дієтичні добавки.

Н. А. МЫКHALYNA (<https://orcid.org/0009-0005-3109-0605>),

І. Я. HORODETSKA (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>),

О. М. KORNIYENKO (<https://orcid.org/0000-0002-6471-9300>),

Д. Т. HRUSHKOVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-0051-279X>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

RESEARCH OF THE RANGE AND INFORMATION SUPPORT OF DIETARY SUPPLEMENTS ON THE MARKET OF UKRAIN

Key words: dietary supplements, drugs, pharmaceutical market

ABSTRACT

The domestic market of dietary supplements today shows a number of unsolved problems, such as: competition of these products with drugs, their appointment by doctors as the main treatment, distribution by means of network marketing, often by incompetent people without appropriate education. The insufficient level of awareness of doctors and pharmacists and the lack of mechanisms for proper control over compli-

ance with the legislation necessitates the need to update the requirements for the circulation and distribution of dietary supplements.

The aim of the study was to review the range and accompanying information of dietary supplements presented by the Compendium.onLine online resource in the «Dietary Supplements» section.

Methods of information search, content analysis, data systematization and generalization have been used.

It has been established that the classification distribution of dietary supplements on the informational Internet resource Compendium.onLine contains 17 groups that imitate the ATC classification of drugs. The leaders in terms of the items number of dietary supplements are the domestic companies «Keys to Health» LLC – 157 items, and «Beauty and Health» LLC – 136 items. A total of 508 manufacturers are represented in the analyzed population, including 68 manufacturers of drugs, which offered 673 items of dietary supplements, which accounted for 19.92% of their total. Capsules (36.31%) and tablets (23.50%) were most often represented by the form of release. A total of 50 release forms were presented, 78.28% of the analyzed nomenclature was produced in the form of medicinal forms. The analysis of the recommendations content for the use of dietary supplements showed that only in 33.89% of cases the quantitative indicators of the ingredients content are indicated, and in 38.62% – the medicinal properties are declared with medical diagnoses, which may carry risks of a medical nature when they are used, and therefore requires a strengthening of the system of monitoring compliance with existing legal requirements.

It is advisable to introduce special labeling that emphasizes that dietary supplements is not a drug, and a legislative prohibition on doctors prescribing and recommending dietary supplements.

Вступ

Актуальною проблемою сучасного вітчизняного фармацевтичного ринку є наявність значної кількості продуктів і товарів, які не зареєстровані як лікарські засоби (ЛЗ) в установленому порядку, проте декларують у різний спосіб лікувальні властивості та застосування з лікувальною метою. Як відомо, ЛЗ можна реалізовувати лише через аптечні заклади та їх структурні підрозділи, тоді як реалізація всіх інших супутніх товарів за переліком МОЗ України [1] не потребує додаткових дозвільних документів і ліцензування. Дієтичні добавки (ДД) – категорія спеціальних харчових продуктів та одна з груп товарів аптечного асортименту [1, 2]. Законодавчі зміни, які відбулися в останнє десятиліття, а саме включення у Державну фармакопею України II видання фармакопейної статті «Дієтичні добавки», запровадження Гігієнічних вимог до ДД [3], а також відміна процедури їх державної реєстрації [2] не призвели до поліпшення регулювання аспектів їх впровадження на ринок, обігу та застосування. Вітчизняний ринок ДД сьогодні демонструє низку невирішених проблем, таких як: конкуренція цих продуктів із лікарськими засобами (ЛЗ), призначення їх лікарями як основного лікування, поширення за допомогою мережевого маркетингу, часто некомпетентними людьми без відповідної освіти. Недостатній рівень інформованості лікарів і фармацевтів та відсутність механізмів належного контролю за дотриманням законодавства зумовлює необхідність актуалізації вимог до обігу та розповсюдження ДД. Окремою проблемою є відсутність єдиного нормативного реєстру ДД, як це існує для ЛЗ.

Дослідження окремих аспектів обігу та застосування ДД здійснювала в останні роки в Україні низка авторів. Так, Гоцуля А. С. та співавт. здійснили аналіз ринку ДД, що впливають на органи дихання [4]. Вивчення ринку ДД для профілактики і лікування стресів виконано Білан О. А. та співавт. [5], Власенко І. О. та Давтян Л. Л. здійснили аудит фасованої продукції лікарських рослин, які застосовують при цукровому діабеті, у вигляді зареєстрованих препаратів лікарської рослинної сировини та ДД [6]. Дослідження споживання ДД населенням України зробили Кузнєцова О. М., Останіна Н. В. [7], вивчення рівня інформованості медичних

і фармацевтичних працівників про ДД здійснили Кульчицька К. Л. та співавт. [8]. Ряд публікацій маніфестує проблему відсутності прозорого і зрозумілого правового поля обігу і використання ДД (Тимченко О. В., Котов А. Г. [9], Сур С. В. [10]).

Проте не вивчали актуальну на сьогодні номенклатуру ДД, а також зміст інформації, яка їх супроводжує, з позицій декларування лікувальних властивостей.

Метою дослідження став аналіз асортименту та супровідної інформації ДД щодо декларування ними лікувального ефекту та застосування з лікувальною метою із вказанням медичних діагнозів.

Матеріали та методи дослідження

Через відсутність єдиного нормативного документа стосовно номенклатури ДД об'єктом нашого дослідження слугувала інформація, представлена інтернет-ресурсом *Compendium.onLine* в розділі «Дієтичні добавки» [11].

Використано методи інформаційного пошуку, контент-аналізу, систематизації даних та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

З'ясовано, що станом на травень 2023 р. у розділі «ДД» інтернет-ресурсу *Compendium.onLine* було представлено 3 379 позицій ДД. Важливо, що модераторами ресурсу застосовано класифікаційний підхід, який частково імітує АТХ-класифікацію ЛЗ. Так, представлено 17 класифікаційних груп першого рівня класифікації, які позначаються двома цифрами від 01 до 17. Подальший розподіл закінчується на другому рівні: групи першого рівня містять від 8-ми (10-та та 15-та групи) до 2-х підгруп (3–5-та, 9-та та 14-та підгрупи), 13-та, 16-та та 17-та групи не мають подальшого розподілу. Другий рівень класифікації позначається цифрою після крапки, наприклад 15.7 «ДД, що застосовують при новоутвореннях». Варто зауважити, що застосування такої класифікації не має жодного законодавчого обґрунтування, позаяк віднесення ДД до груп засобів, що чинять вплив на органи і системи, базуються тільки на деклараціях виробника. Відповідно до застосованого класифікаційного розподілу найбільша кількість позицій була наявна у групі 02 «ДД до продуктів харчування, що впливають, переважно, на процеси обміну у тканинах» – 664, що становить 19,65% від їх загальної кількості, на другому місці – група 08 «ДД до продуктів харчування, що підтримують функції органів травлення» – 491 позиція (14,53%), на третьому – 10 «ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію сечостатевої системи» – 322 (9,53%). Найменша кількість позицій у групі 17 «Харчові продукти для спеціальних медичних цілей» – 7, що становить 0,21% аналізованої сукупності ДД (рис. 1).

З'ясовано, що сукупність ДД представляли 508 виробників, які пропонували від однієї до 157 позицій ДД. 19 виробників (3,74% від загальної сукупності) пропонували понад 30 асортиментних позицій ДД кожен (від 32 до 157), разом це становило 1 100 позицій ДД (32,55% асортименту ДД) (рис. 2).

Як впливає з рис. 2, лідерами за кількістю позицій є українські компанії ТОВ «Ключі здоров'я» (м. Харків) – 157 позицій, та ТОВ «Краса і здоров'я» (м. Дніпро) – 136 позицій. Третє місце з 79 позиціями займає «Delta Medical Promotions AG» (Швейцарія). Суттєво, що сумарна частка трійки лідерів становить лише 11,01% у загальній сукупності ДД. 13 виробників пропонували від 21 до 30 позицій ДД, 40 виробників – від 11 до 20 позицій, 47 – від 6 до 10 позицій, 21 – по 5 позицій, 35 – по 4 позиції, 45 – по 3 позиції, 90 – по 2 позиції та 198 – лише по одній позиції ДД.

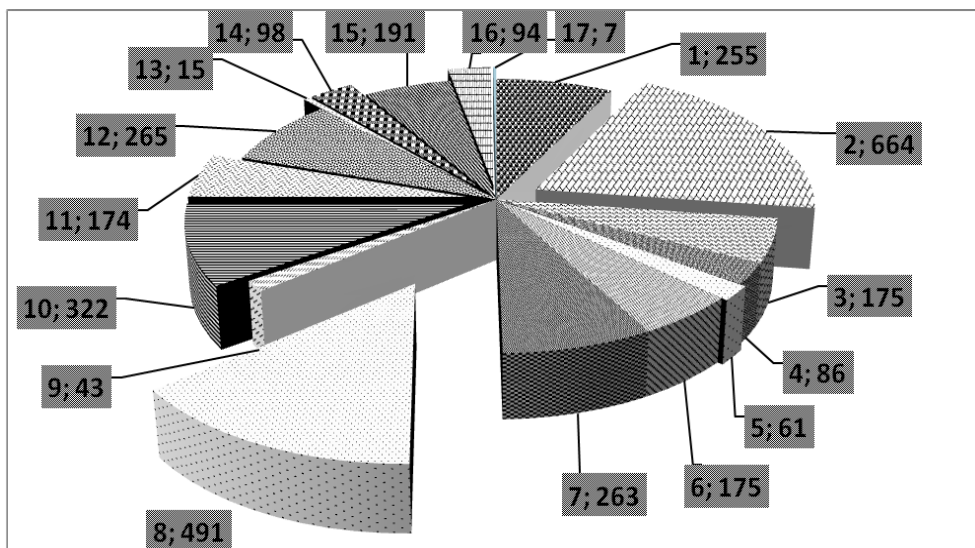


Рис. 1. Класифікаційний розподіл кількості дієтичних добавок, наведений інтернет-ресурсом *Compendium.onLine*:

- 1 – ДД до продуктів харчування, що впливають на функції ЦНС;
- 2 – ДД до продуктів харчування, що впливають, переважно, на процеси обміну у тканинах;
- 3 – ДД до продуктів харчування – джерела мінеральних речовин;
- 4 – ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію імунної системи;
- 5 – ДД до продуктів харчування – джерела речовин антиоксидантної дії і речовин, що впливають на енергетичний обмін;
- 6 – ДД до продуктів харчування, що впливають на функції серцево-судинної системи;
- 7 – ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію органів дихання;
- 8 – ДД до продуктів харчування, що підтримують функції органів травлення;
- 9 – ДД до продуктів харчування для осіб, які контролюють масу тіла;
- 10 – ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію сечостатевої системи;
- 11 – ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію опорно-рухового апарату;
- 12 – ДД до продуктів харчування, що впливають на гуморальні фактори регуляції обміну речовин;
- 13 – ДД до продуктів харчування, що впливають на лактацію;
- 14 – ДД до продуктів харчування, що впливають на процес детоксикації і сприяють виведенню з організму чужорідних і токсичних речовин;
- 15 – ДД до продуктів харчування різних груп;
- 16 – ДД комплексної дії;
- 17 – Харчовий продукт для спеціальних медичних цілей;

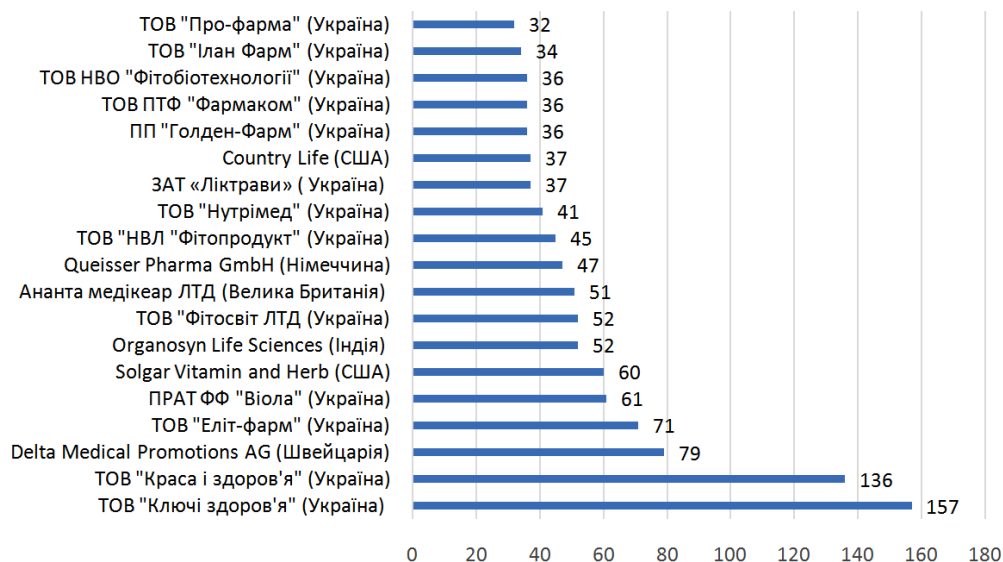


Рис. 2. Розподіл основних виробників дієтичних добавок за кількістю асортиментних позицій

Характерною особливістю є те, що серед виробників ДД представлено 68 виробників ЛЗ (13,39% сукупності виробників), які пропонували 673 позиції ДД (19,92% сукупності ДД). П'ять із них подано на рис. 2: «Delta Medical Promotions AG» (Швейцарія) – 79 позицій, ПРАТ ФФ «Віола» – 61 позиція, ФК «Ананта медікеар ЛТД» (Велика Британія) – 51 позиція, «Queisser Pharma GmbH» (Німеччина) – 47 позицій, ЗАТ «Ліктрави» (м. Житомир, Україна) – 37 позицій. ДД займають певну частку у продуктовому портфелі низки українських фармацевтичних виробників, а саме: ТОВ НВП ФК «Астрафарм» – 29, ПРАТ «Фармак» – 26, АТ «Київський вітамінний завод» – 19, ТОВ «Фармастарт» (компанія «Асіно») – 18, АТ «Лубнифарм» – 18.

У табл. 1 подано форми випуску ДД, які траплялися в загальній сукупності ДД понад 3 рази. Всього було 50 форм випуску, з них переважали капсули (1 227 позицій, 36,31% аналізованої сукупності ДД) та таблетки (794 позиції, 23,50% сукупності ДД). Для значної частини ДД (370 позицій, 10,95% аналізованої сукупності) було вказано лише назву упаковки (фільтр-пакет, саше, флакон та ін.). У групу «Лікарська рослинна сировина» об'єднано ДД, для яких як форми випуску були вказані шрот із насіння, трава, насіння та інші види лікарської рослинної сировини (ЛРС). Форми випуску, які траплялися від одного до 3-х разів, об'єднано в групі «Інші» і становлять разом 31 позицію у вигляді 20-ти форм випуску.

У переважній більшості для назви форми випуску своєї продукції виробники використовували назви лікарських форм (2 645 позицій, 78,28% номенклатури); частина назв форм випуску, такі як льодяники, фіточай і пастилки притаманна як ЛЗ, так і харчовим продуктам (182 позиції, 5,39% номенклатури), незначну частину ДД представлено у формі харчових продуктів (чай, батончик, плитка та ін., 178 позицій, 5,27%).

Розподіл дієтичних добавок за формою випуску

Форма випуску	Кількість ДД		Форма випуску	Кількість ДД	
	абс.	%		абс.	%
Капсули	1 227	36,31	Суспензія	23	0,68
Таблетки	794	23,50	Плитка	15	0,44
Порошки	201	5,94	Гранули	11	0,32
Сироп	115	3,40	Супозиторії	9	0,27
Льодяники	72	2,13	Драже	9	0,27
Розчин	69	2,04	Гель	8	0,24
Таблетки шипучі	66	1,95	Спрей	6	0,18
Лікарська рослинна сировина	62	1,83	Стік	6	0,18
Фіточай	60	1,78	Цукерки	5	0,15
Чай	59	1,75	Паста	4	0,12
Краплі	58	1,72	Інші	31	0,92
Пастилки	50	1,48	Не вказано форму випуску	370	10,95
Батончик	49	1,45			
Всього				3 379	100

Контент-аналіз змісту рекомендацій до застосування ДД, представлених на сайті довідника *Compendium.onLine*, був сфокусований на двох аспектах, у яких, на нашу думку, виявляються ключові відмінності ДД від ЛЗ: по перше, обов'язкове вказання кількісного вмісту активних речовин (як це встановлено законодавством для ЛЗ [12] порівняно з нечітким формулюванням для ДД [3]); по друге, декларування лікувального ефекту, що прямо заборонено для ДД низкою нормативних документів [2, 3, 13] (табл. 2).

Результати контент-аналізу супровідної інформації дієтичних добавок, наведених на сайті *Compendium.onLine*

Номер і назва класифікаційної групи ДД	Кількість позицій	Вказаний кількісний вміст інгредієнтів		Декларування лікувального ефекту з вказанням медичних діагнозів	
		абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6
01. ДД до продуктів харчування, що впливають на функції ЦНС	255	81	31,76	92	36,08
02. ДД до продуктів харчування, що впливають, переважно, на процеси обміну у тканинах	664	169	25,45	240	36,14
03. ДД до продуктів харчування – джерела мінеральних речовин	175	55	31,43	94	53,71
04. ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію імунної системи	86	26	30,23	22	25,58
05. ДД до продуктів харчування – джерела речовин антиоксидантної дії і речовин, що впливають на енергетичний обмін	61	36	59,02	7	11,48
06. ДД до продуктів харчування, що впливають на функції серцево-судинної системи	175	92	52,57	57	32,57

1	2	3	4	5	6
07. ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію органів дихання	263	148	56,27	194	73,76
08. ДД до продуктів харчування, що підтримують функції органів травлення	491	250	50,92	217	44,20
09. ДД до продуктів харчування для осіб, які контролюють масу тіла	43	13	30,23	16	37,20
10. ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію сечостатевої системи	322	61	18,94	97	30,12
11. ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію опорно-рухового апарату	174	46	26,44	51	29,31
12. ДД до продуктів харчування, що впливають на гуморальні фактори регуляції обміну речовин	265	54	20,38	63	23,78
13. ДД до продуктів харчування, що впливають на лактацію	15	1	6,67	4	26,67
14. ДД до продуктів харчування, що впливають на процес детоксикації і сприяють виведенню з організму чужорідних і токсичних речовин	98	12	12,24	23	23,47
15. ДД до продуктів харчування різних груп	191	93	48,69	118	61,78
16. ДД комплексної дії	94	7	7,45	9	9,57
17. Харчовий продукт для спеціальних медичних цілей	7	1	14,29	1	14,29
Всього	3 379	1 145	33,89	1 305	38,62

Як впливає з даних, наведених у табл. 2, кількісні характеристики вмісту інгредієнтів ДД наведено у 1 145 випадків із 3 379, що становить 33,89% аналізованої сукупності ДД, тоді як у більшості продуктів (66,11%) кількісний вміст інгредієнтів не вказано. Найвище значення цього показника спостерігається в групі 05 «ДД до продуктів харчування – джерела речовин антиоксидантної дії і речовин, що впливають на енергетичний обмін» (59,02%), найнижче – в групі 16 «ДД комплексної дії» (7,45%).

Лікувальну дію з вказанням медичних діагнозів, за яких рекомендують застосовувати ДД, наведено у 1 305 випадках із 3 379, що становить 38,62%. Найчастіше наводять лікувальні властивості з вказанням медичних діагнозів у групі 07 «ДД до продуктів харчування, що підтримують функцію органів дихання» (73,76%), найменше трапляються такі рекомендації в групі 16 «ДД комплексної дії» (9,57%).

Як рекомендації щодо поліпшення ситуації з ДД на вітчизняному фармацевтичному ринку можна пропонувати створення системи контролю за дотриманням існуючих законодавчих вимог та удосконалення їх окремих положень, зокрема запровадження обов'язкової вимоги до маркування «Продукт не є лікарським засобом і не призначений для лікування захворювань» та законодавчої заборони лікарям виписувати і рекомендувати ДД.

Висновки

1. Вивчення асортименту ДД, представленого інформаційним інтернет-ресурсом *Compendium.onLine*, дало змогу структурувати його за виробниками, формами випуску та змістом супровідної інформації. Відсутність вказівки про кількісний вміст інгредієнтів у переважній більшості ДД та декларування лікувальних властивостей у понад третини аналізованих продуктів, які не зареєстровано як ЛЗ, можуть нести ризики медичного характеру в разі їх застосування, що потребує посилення системи контролю за дотриманням існуючих законодавчих вимог.

2. Доцільно запровадження спеціального маркування, яке підкреслює, що ДД не є ЛЗ, та законодавчої заборони лікарям виписувати та рекомендувати ДД.

Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 06.07.2012 № 498 «Про затвердження Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1231-12#Text>

2. Закон України від 23.12.1997 р. № 771/97-ВР (редакція від 31.03.2023 р.) «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>

3. Наказ МОЗ України від 19.12.2013 р. № 1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок». – URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13>

4. Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Британова Т. С., Книш Є. Г. Аналіз ринку дієтичних добавок, що впливають на органи дихання // Акт. питання фармац. мед. науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 3 (31). – С. 329–333. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184208>

5. Білан О. А., Лозова О. В., Новикова Л. Г. Дослідження українського ринку дієтичних добавок для профілактики і лікування стресів / Зб. наук. праць ЛОГОС. <https://doi.org/10.36074/logos-10.12.2021.v3.32>

6. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Аудит фасованої продукції лікарських рослин, які застосовуються при цукровому діабеті, на фармацевтичному ринку України // Фітотерапія. Часопис. – 2021. – № 3. – С. 53–61. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-3-53>

7. Кузнецова О. М., Останіна Н. В. Вивчення та аналіз ситуації щодо споживання дієтичних добавок населенням України // Мед. перспективи. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 176–183. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214860>

8. Кільчицька К. Л., Угринчук Р. Ю., Городецька І. Я. Вивчення рівня інформованості медичних і фармацевтичних працівників про дієтичні добавки // Південноукр. мед. журн. – 2017. – № 18. – С. 40–42.

9. Тимченко О. В., Котов А. Г. Огляд законодавчих змін у сфері забезпечення якості дієтичних добавок в Україні // Фармаком. – 2018. – № 4. – С. 15–24.

10. Сур С. Дике поле... Аптечний сегмент дієтичних добавок та косметичних продуктів // *apteka.online.ua*. – 2022. – URL: <https://www.apteka.ua/article/627032>

11. Дієтичні добавки. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/bad/>

12. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069>

13. Закон України від 03.07.1996 р. № 270/96-ВР (редакція від 11.07.2023 р.). «Про рекламу». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96>

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.07.2012 r. № 498 «Pro zatverdzhennia Pereliku tovariv, yakii maiut pravo prydbavaty i prodavaty aptechni zaklady ta yikh strukturni pidrozdily». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1231-12#Text>

2. Zakon Ukrainy vid 23.12.1997 r. № 771/97-VR (redaktsiia vid 31.03.2023 r.) «Pro osnovni pryntsyipy ta vymohy do bezpechnosti ta yakosti kharchovykh produktiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>

3. Nakaz MOZ Ukrainy vid 19.12.2013 r. № 1114 «Pro zatverdzhennia Hihiiienichnykh vymoh do diietychnykh dobavok». – URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13>

4. *Hotsulia A. S., Mikolasiuk O. O., Brytanova T. S., Knysh E. H.* Analiz rynku diietychnykh dobavok, shcho vplyvaiut na orhany dykhannia // Akt. pytannia farmats. med. nauky i praktyky. – 2019. – T. 12, № 3 (31). – S. 329–333. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184208>

5. *Bilan O. A., Lozova O. V., Novykova L. H.* Doslidzhennia ukrainskoho rynku diietychnykh dobavok dlia profilaktyky i likuvannia stresiv / Zb. nauk. prats LOGOS. <https://doi.org/10.36074/logos-10.12.2021.v3.32>

6. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Audyt fasovanoi produktsii likarskykh roslyn, yaki zastosovuiutsia pry tsukrovomu diabeti, na farmatsevychnomu rynku Ukrainy // Fitoterapiia. Chasopys. – 2021. – № 3. – S. 53–61. <https://doi:10.33617/2522-9680-2021-3-53>

7. *Kuznetsova O. M., Ostanina N. V.* Vyvchennia ta analiz sytuatsii shchodo spozhyvannia diietychnykh dobavok naselenniam Ukrainy // Medychni perspektyvy. – 2020. – T. 25, № 3. – S. 176–183. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214860>

8. *Kulchyska K. L., Ugrynychuk R. Yu., Horodetska I. Ya.* Vyvchennia rivnia informovanosti medychnykh ta farmatsevychnykh pratsivnykiv pro diietychni dobavky // Pivdenoukr. med. zhurn. – 2017. – № 18. – S. 40–42.

9. *Tymchenko O. V., Kotov A. H.* Ohliad zakonodavchykh zmin u sferi zabezpechennia yakosti diietychnykh dobavok v Ukraini // Farmakom. – 2018. – № 4. – S. 15–24.

10. *Sur S.* Dyke pole... Aptechnyi segment diietychnykh dobavok ta kosmetychnykh produktiv // apteka.online.ua. – 2022. – URL: <https://www.apteka.ua/article/627032>

11. Dietychni dobavky. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/bad/>

12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 26.08.2005 r. № 426 «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby, shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>

13. Zakon Ukrainy vid 03.07.1996 r. № 270/96-VR (redaktsiia vid 11.07.2023 r.) «Pro reklamu». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96>

Надійшла до редакції 1 жовтня 2023 р.

Прийнято до друку 15 жовтня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: horodetska@gmail.com

(Городецька І. Я.)

АНАЛІЗ ОБІЗНАНОСТІ ФАХІВЦІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА НАСЕЛЕННЯ ЩОДО ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У КОНТЕКСТІ ДЕЦЕНТРАЛІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ

Ключові слова: вірусні гепатити, обізнаність населення, діагностика, тестування, фахівці охорони здоров'я

АНОТАЦІЯ

Вірусні гепатити В та С є світовою проблемою громадського здоров'я. Особливістю вірусних гепатитів є зазвичай безсимптомний початок захворювання, тож саме рання діагностика і, відповідно, лікування хвороби на ранніх стадіях допоможуть досягти зменшення показників смертності та витрат, пов'язаних із лікуванням ускладнень.

Метою нашого дослідження стало вивчення рівня обізнаності фахівців охорони здоров'я та населення щодо вірусних гепатитів, а також їх відношення до тестування на це захворювання.

Відповідно до мети було розроблено форму для опитування фахівців сфери охорони здоров'я та форму опитування для населення. Для оброблення результатів опитування, їх опису і формування висновків використано методи порівняльного, статистичного, графічного та логічного аналізу.

Встановлено, що 79% опитаних фахівців сфери охорони здоров'я вважають, що проблема поширення вірусних гепатитів є актуальною для українського суспільства, 37% вважають вірусні гепатити дуже небезпечним захворюванням. 63% респондентів знають відмінності в лікуванні, проте 60% відповіли невірно щодо можливості повного виліковування вірусного гепатиту С. Основними перешкодами щодо діагностики вірусних гепатитів визначено впевненість у тому, що люди не відносять себе до групи ризику (82,3%), але лише 23,3% опитаного населення не будуть проходити діагностику за цієї причини. Через вартість процедури відмовляється від тестування 13,8% населення. Встановлено, що 71% респондентів серед населення зазначили, що знають основні симптоми вірусного гепатиту, при цьому 84% не відносять себе до групи ризику інфікування. У разі відсутності симптомів 55% опитаних не готові за власні кошти придбати тест в аптеці для самодіагностики вірусного гепатиту. Однак, у разі підозри на захворювання придбати тест для самодіагностики в аптеці готові 89% опитуваних. У цілому, результати виконаного дослідження підкреслюють актуальність децентралізації послуг із діагностики вірусних гепатитів.

Більшість респондентів, як серед групи населення, так і фахівців сфери охорони здоров'я, обізнані щодо шляхів інфікування вірусним гепатитом, проте не вважають необхідним проходити тестування. На нашу думку, нагальною є потреба в інформаційній кампанії саме з направленістю на необхідність щорічної діагностики цього захворювання. У подальшому, децентралізація тестування та проведення інформаційної кампанії у співпраці з фармацевтами сприятиме зниженню навантаження на економічну систему забезпечення хворих на вірусні гепатити тестуванням та лікуванням за рахунок держави.

A. V. VOLKOVA (<http://orcid.org/0000-0003-2718-5407>),
A. A. NOZDRINA (<http://orcid.org/0000-0003-2472-4540>)
National University of Pharmacy, Kharkiv

ANALYSIS OF THE AWARENESS BY HEALTHCARE PROFESSIONALS AND THE PUBLIC ABOUT VIRAL HEPATITIS IN THE CONTEXT OF DECENTRALISATION OF DIAGNOSTICS

Key words: viral hepatitis, public awareness, diagnosis, testing, healthcare professionals.

ABSTRACT

Viral hepatitis B and C (VH) is a global public health problem. The peculiarity of VH is usually asymptomatic onset of the disease, so early diagnosis and, accordingly, treatment of the disease at early stages will help to reduce mortality and costs associated with treatment of complications.

The aim of our study was to investigate the level of awareness of health care professionals (HCPs) and the general population about VH, as well as their attitudes toward VH testing.

In accordance with the objective, a survey form for healthcare professionals and a survey form for the general population were developed. Methods of comparative, statistical, graphical and logical analysis were used to process the survey results, describe them and draw conclusions.

79% of surveyed healthcare professionals believe that the problem of VH spread is relevant for Ukrainian society, 37% consider VH a very dangerous disease. 63% of respondents know the differences in treatment, but 60% answered incorrectly about the possibility of complete cure of HCV. The main obstacle to diagnosing VH is the belief that people do not belong to the risk group (82.3%), but only 23.3% of the surveyed population will not be diagnosed for this reason. Due to the cost of the procedure, 13.8% of the population will refuse to be tested. 71% of respondents said they knew the main symptoms of VH, while 84% did not consider themselves to be at risk of infection. In case of absence of symptoms, 55% of respondents are not ready to buy a test in a pharmacy for self-diagnosis of VH at their own expense. 89% of respondents are ready to buy a test for self-diagnosis in a pharmacy if they suspect VH. In general, the results of the study emphasize the relevance of decentralization of VH diagnostic services.

The majority of respondents, both among the general population and healthcare professionals, are aware of the ways of VH infection, but do not consider it necessary to be tested. In our opinion, there is an urgent need for an information campaign focused on the need for annual VH diagnosis. In the future, decentralization of testing and information campaigns in cooperation with pharmacists will help reduce the burden on the economic system of providing testing and treatment for people with VH at the expense of the state.

Вступ

Вірусні гепатити В та С є світовою проблемою громадського здоров'я. У 2019 р. у світі зафіксовано майже 1,5 млн. нових випадків абсолютної кількості інфікування вірусним гепатитом В (ВГВ) (від 10 тис. випадків в Американському регіоні ВООЗ до 990 тис. в Африканському регіоні) та 1,5 млн. – вірусним гепатитом С (ВГС) (від 67 тис. в Американському регіоні ВООЗ до 470 тис. у Східно-Середземноморському регіоні ВООЗ) [1]. Україна належить до країн, що мають високий тягар вірусних гепатитів (ВГ). Так, за оцінками національних експертів у 2019 р. в Україні зафіксовано 2,1 млн. осіб (5% від усього населення країни), інфікованих ВГС, з яких у 1,5 млн. осіб (3,6% населення) – хронічна форма перебігу. За статистичними даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ), під медичним наглядом на початок 2019 р. перебувало тільки 82 тис. осіб або 5,4% відносно оціночної кількості інфікованих осіб. Щодо ВГВ, згідно з оцінками експертів, в Україні інфіковано 632 тис. осіб (1,5% від населення України), з яких лише 23 тис. осіб (3,7% від загальної кількості інфікованих ВГВ) станом на початок 2019 р. перебувають під медичним наглядом. Оскільки особливістю цієї інфекції є зазвичай безсимптомний початок захворювання, тож саме рання діагностика і,

відповідно, лікування хвороби на ранніх стадіях допоможуть досягти зменшення показників смертності та витрат, пов'язаних із лікуванням ускладнень [2].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, у країнах, де поширеність ВГС більше 2%, рекомендовано тестування всього населення з особливим фокусом на групи підвищеного ризику щодо інфікування. Для того, щоб охопити тестування якомога більше осіб, необхідні дії на рівні держави, тож у стратегії України з ВГ зазначено як одне зі завдань оперативної цілі № 2 – «розширити доступ до скринінгу та діагностики вірусних гепатитів через децентралізацію послуг, оптимізацію та спрощення підходів до тестування і лабораторного супроводу лікування, інтеграцію тестування на ВГ із послугами тестування на ВІЛ-інфекцію та туберкульоз, наданням наркологічної та акушерської допомоги тощо» [3].

Враховуючи схильність українського населення до самолікування та частоту звернення до фармацевтів, кількість аптек в Україні та їх представленість у регіонах, актуальним є вивчення міжнародного досвіду взаємодії саме фармацевта з пацієнтом на етапах інформування пацієнта, діагностики та супроводу лікування ВГ із метою подальшої децентралізації діагностичних послуг.

За результатами аналізу міжнародного досвіду децентралізованих підходів до тестування населення на ВГ та визначення ролі фармацевта у процесі тестування та подальшого лікування ВГ, нами визначено, що у багатьох країнах важливою зв'язуючою ланкою в процесі лікування між лікарем та пацієнтом є клінічний фармацевт та фармацевт. Саме фахівці фармації мають певний перелік обов'язків, серед яких основні – це надання консультативної допомоги пацієнтам та лікарям, фармацевтична опіка пацієнтів під час відпуску лікарських засобів відповідно до нозологій та з урахуванням особливих категорій пацієнтів; контроль можливої взаємодії лікарських засобів та поліпрагмазії, а також факторів, що впливають на процеси метаболізму та виведення лікарського засобу. Роль та обов'язки фармацевтів можуть варіюватися залежно від закладу охорони здоров'я (ОЗ), проте у дослідженнях багатьох авторів підкреслюється, що участь фармацевтичних фахівців в управлінні терапією ВГ позитивно впливає на результати лікування пацієнтів [4–7].

Виконані науковцями США дослідження свідчать, що пацієнти зазначають важливість підтримки саме фармацевта на шляху до успішного результату фармакотерапії ВГ. Пацієнтам в Бразилії фармацевти під час отримання лікарських засобів для лікування ВГС та в процесі здійснення фармацевтичної опіки надавали інформацію про взаємодію з іншими ліками, що було призначено при супутніх захворюваннях, профілактику можливих побічних явищ, та здійснювали оцінку того, чи правильно пацієнти приймають ліки. Оскільки більшість пацієнтів робили візит до лікаря лише на початку терапії та наприкінці для оцінки ефективності лікування, по закінченні дослідження пацієнти повідомляли, що можливість отримання постійного супроводу фармацевта мала вирішальне значення під час лікування та завершення повного курсу терапії для продовження лікування й отримання належного ефекту [5].

Результати проведеного у США дослідження показали, що фармацевт відігравав вирішальну роль у переміщенні пацієнтів по «каскаду лікування» – від діагностики до виліковування, допомагаючи в співпраці зі страховою компанією (керуючи та подаючи заявки на лікування, оскаржуючи відмови в лікуванні в страхових компаніях, координуючи доставку та отримання ліків), а також надаючи консультації щодо прихильності до лікування [8].

В цілому, перевага участі фармацевтів у лікуванні ВГС була продемонстрована в різних умовах, як у складі багатопрофільної команди, так і як незалежних

постачальників послуг. Включення фармацевтів до комплексної групи підтримки ВГС продемонструвало поліпшення прихильності до лікування та збільшення показників стійкої вірусологічної відповіді як ефективного результату фармакотерапії [8–11].

Отже, можна стверджувати, що впровадження моделей управління лікуванням ВГ зі залученням фармацевтів може прискорити прогрес у досягненні цілей елімінації ВГ до 2030 року. Однак, щоб здійснювати належну фармацевтичну опіку, мати можливість розпізнати загрозливі симптоми у пацієнта, що звернувся в аптеку за лікарськими засобами, та направити його до лікаря, фармацевту необхідно мати належний рівень знань із питань діагностики та лікування ВГ. У свою чергу, відвідувачі аптек, які є у групі ризику захворювання на ВГ або які мають потенційні симптоми захворювання, мають усвідомлювати необхідність своєчасної діагностики та бути готовими до співпраці із фармацевтичними працівниками.

Метою нашого дослідження стало вивчення рівня обізнаності фахівців сфери охорони здоров'я та населення щодо ВГ, а також їх відношення до тестування на ВГ.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети було розроблено форму для опитування фахівців сфери ОЗ, яка передбачала 27 питань закритого і відкритого типу щодо освідомлення проблеми захворюваності на ВГ серед населення України, особливостей діагностики та лікування, а також поширення інформації серед населення, тестування на ВГ, сприйняття та ставлення до людей, хворих на ВГ. Форма опитування для населення складалась із 10 питань закритого типу і передбачала питання щодо знання симптомів ВГ та груп ризику захворіти, готовності пройти тестування на ВГ.

Загалом за результатами опитування, що тривало з травня по вересень 2023 р., відібрано 592 валідні анкети фахівців сфери ОЗ та 1 072 анкети населення. Визначення достовірності та узгодженості думок респондентів здійснювали за допомогою визначення коефіцієнта конкордації (W), значення якого для фахівців становило 0,86, для населення – 0,81, що свідчить про сильну узгодженість думок; а розрахунком критерію Пірсона було підтверджено ці розрахунки – значення критерію Пірсона перевищувало табличні дані і дало змогу з вірогідністю 95% стверджувати, що узгодженість думок респондентів не є випадковою.

Для оброблення результатів опитування, їх опису і формування висновків використано методи порівняльного, статистичного, графічного та логічного аналізу.

Результати дослідження та обговорення

За результатами аналізу відповідей респондентів серед фахівців сфери ОЗ визначено, що серед респондентів 3,9% мають вищу медичну освіту, 12,5% – вищу фармацевтичну освіту; продовжують навчання 62% опитаних, серед них 11,7% вже має середню спеціальну медичну освіту та 22,2% – середню спеціальну фармацевтичну освіту. Серед тих, які отримують вищу освіту вперше, 19,5% є здобувачами медичної освіти та 80,5% – здобувачами фармацевтичної освіти.

Серед учасників опитування переважна кількість (68%) молодих людей віком до 35 років (зокрема 54% здобувачів вищої медичної та фармацевтичної освіти). На етапі аналізу одержаних результатів думка саме здобувачів вищої освіти має важливе значення, оскільки за віком вони належать до потенційних груп ризику, та в подальшому спілкування з пацієнтами в аптеках буде їх першочерговим обов'язком.

У блоці запитань, що стосувалися виявлення рівня обізнаності щодо небезпечності ВГ, 79% респондентів вважають, що проблема поширення ВГ

є актуальною для українського суспільства, 37% вважають ВГ дуже небезпечним захворюванням, однак 8,5% зазначили, що є більш небезпечні вірусні захворювання, 10% не визначилися з відповіддю.

Незважаючи на те, що більше 63% респондентів зазначили, що знають відмінності в лікуванні ВГВ та ВГС, майже 60% відповіли невірно на запитання щодо можливості повного виліковування ВГС і вважають, що він є невиліковний або вилікувати повністю неможливо, що є тривожним фактом, оскільки опитування проводили серед осіб, що мають або є здобувачами фармацевтичної та/або медичної освіти.

На запитання щодо діагностичних симптомів ВГ 38% опитаних зазначили, що не розпізнають за зовнішніми ознаками інфіковану людину, 52% не можуть відповісти однозначно (із них 72% – здобувачі освіти), лише 10% повідомили, що зможуть легко впізнати хворого. Хоча зовнішні симптоми ВГ можуть проявлятися інколи лише на пізніх стадіях захворювання, однак фахівці сфери ОЗ, на нашу думку, мають бути обізнані щодо клінічних проявів ВГ і за необхідності рекомендувати хворому звернутись до лікаря.

Враховуючи значну кількість шляхів інфікування ВГ, відсутність специфічної профілактики ВГС та високий рівень контагіозності ВГВ, перед нами постало питання визначення рівня володіння фахівцями інформацією про людей, що належать до групи ризику, та щодо впливу соціальних характеристик на вірогідність захворіти на ВГ. Думки фахівців сфери ОЗ щодо груп ризику інфікування на ВГ наведено на рис. 1.

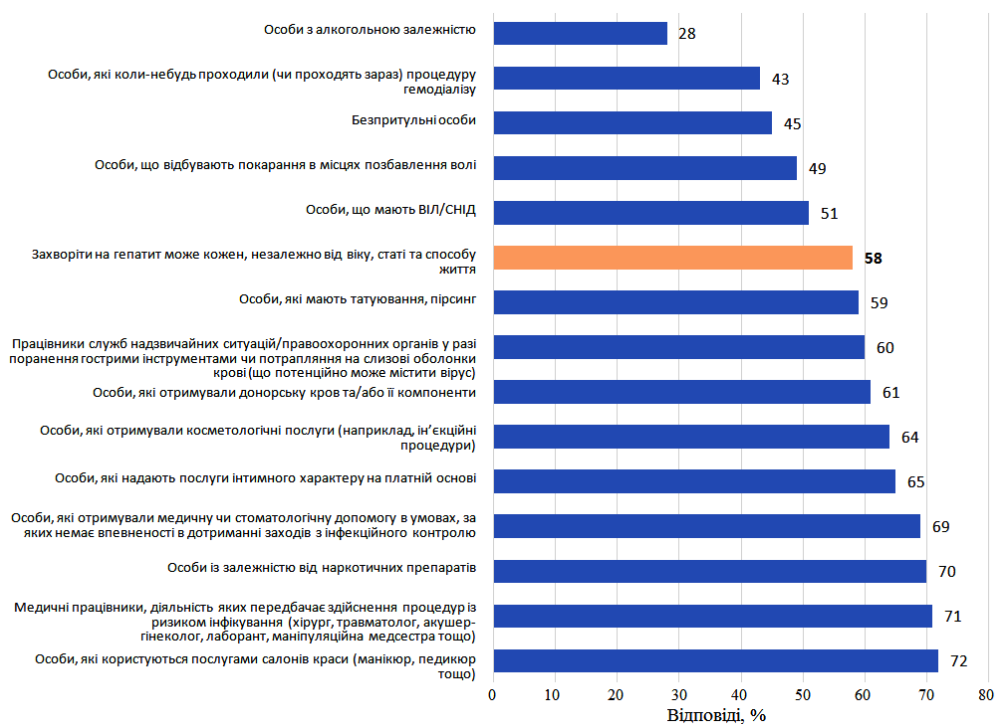


Рис. 1. Розподіл думок фахівців сфери охорони здоров'я щодо вірогідності інфікування вірусним гепатитом

Таким чином, прослідковується тенденція обізнаності фахівців сфери ОЗ про основні групи ризику (60–70% вірних відповідей), однак насторожуючим є факт

певної стигматизації захворювання. Те, що захворіти на ВГ може кожен, незалежно від віку, статі та способу життя знають лише 58% респондентів. Серед них переважна кількість – молодь віком 18–25 років (68%) та здобувачі освіти (72%). Вважаємо, що необхідно підвищувати рівень обізнаності здобувачів освіти й приділяти значну увагу в процесі навчання соціально-небезпечним захворюванням, що мають високу епідеміологічну поширеність в Україні.

Також було визначено джерела інформації, якими, на думку фахівців сфери ОЗ, переважно користується населення для отримання інформації про ВГ. Визначено, що більшість (84,4%) вважають, що основну інформацію про захворюваність на ВГ населення отримує через інтернет (соціальні мережі). Не менш значущими стали такі канали як інформаційні матеріали в закладах ОЗ (72,6%), фахівці сфери ОЗ (лікарі, фармацевти – 69,4%), телебачення (53,6% відповідей).

При цьому, необхідно підкреслити різний рівень довіри до зазначених джерел. Так, за даними опитування визначено, що рівень довіри до телебачення та інтернет-джерел – середній, а до інформаційних матеріалів у закладах ОЗ та фахівців сфери ОЗ – високий. Поряд із цим фахівці вважають, що такі джерела як радіо, газети, журнали, особи із постійного оточення (друзі, родичі, колеги) та спеціалісти сфери послуг не є основними джерелами отримання інформації для населення про захворювання на ВГ, але мають середній рівень довіри (рис. 2).

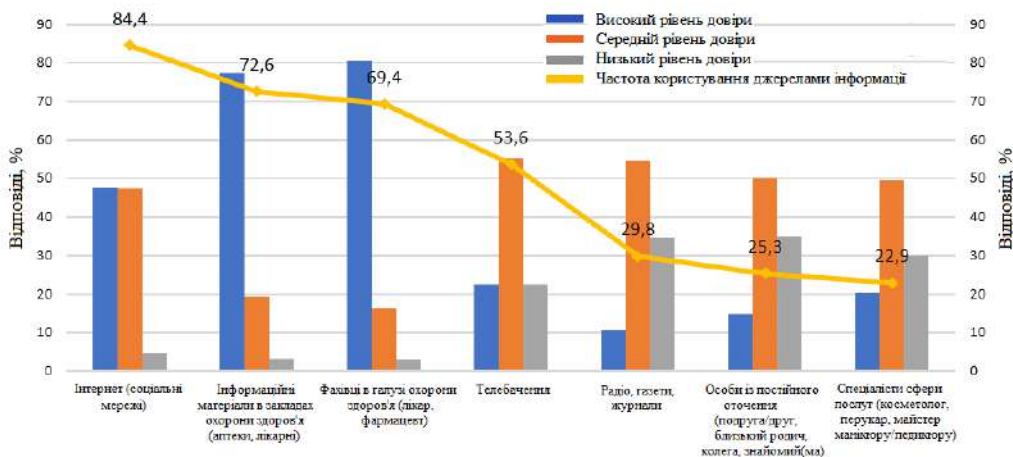


Рис. 2. Джерела інформації населення про вірусний гепатит та рівень довіри до них

Аналіз стратегії України з ВГ дав змогу зробити висновок, що метою боротьби з ВГ є збільшення кількості людей, які мають можливість отримати лікування. Це стає можливо лише за своєчасного діагностування захворювання під час тестування на ВГ. У рамках опитування нами визначено думку фахівців щодо випадків та необхідної частоти тестування на виявлення ВГ. Відповіді розподілились таким чином: 40% фахівців вважають, що проходити тестування необхідно лише у разі направлення на діагностику з боку лікаря, 30% – лише у разі, якщо у людини є підозра щодо захворювання. Таким чином, виявлена тенденція щодо проходження діагностики лише у разі прояву симптомів, що можуть проявлятися

на пізніх стадіях захворювання, є негативним фактором та ускладнює процес лікування порівняно з лікуванням ВГ на ранніх стадіях захворювання.

Враховуючи поширеність в Україні, першочерговою потребою є проведення тестування на ВГС як найбільш розповсюдженого типу. На думку майже половини фахівців сфери ОЗ (49%), потрібно проходити тестування на виявлення ВГС один раз на рік, а 31% вважають, що обов'язково потрібно проходити діагностику раз на півроку. Однак лише 12,5% опитаних проходять тестування на ВГС раз на рік, 37% респондентів ніколи в житті не проходили тестування на гепатит, 40% відповіли, що не вважають за потрібне це робити, переважно через відсутність симптомів, 65% не змогли відповісти однозначно, чому вони не проходять тестування.

При цьому, про можливість пройти безоплатний тест на ВГ знали 20% респондентів, 35% – вперше чули про таку можливість, 45% зазначили, що детально не цікавилися цим питанням.

Розподіл відповідей щодо причин відмови від швидкої діагностики за допомогою тестів подано на рис. 3. Визначено, що на думку фахівців, основними перешкодами для більшості людей щодо проходження тестування на ВГ є впевненість у тому, що вони не відносять себе до групи ризику (82,3%), але опитування серед населення показало, що лише 23,3% не будуть проходити діагностику за цієї причини. Через вартість процедури відмовляться від тестування лише 13,8% населення, тоді як за думкою фахівців – 58%. Не змогли пояснити причину відмови від тестування 32% опитаного населення.



Рис. 3. Причини відмови від швидкої діагностики вірусного гепатиту

Отже, необхідно зазначити розбіжність у відповідях серед населення та фахівців ОЗ. За результатами проведеного опитування можна стверджувати, що населення більше прихильно до проходження тестування на ВГ, ніж вважають фахівці ОЗ, що можна вважати сприятливим фактором для децентралізації тестування.

Також визначено, що абсолютна більшість учасників опитування (95%) серед представників сфери ОЗ вважають, що саме фахівець сфери ОЗ (лікар, фармацевт) може надати інформацію про те, куди можна звернутися для проходження тестування на ВГ. При цьому 58% із них не знають, де можна зробити швидкий або лабораторний аналіз крові на ВГ. Цей факт можна визначити як проблему сучасного суспільства, оскільки при політиці децентралізації послуг із тестування ВГ, всі фахівці ОЗ мають знати особливості та місця проведення діагностики ВГ.

У наступному блоці питань на меті було з'ясувати ставлення до людей, хворих на ВГ. Визначено, що 38% респондентів намагалися б тримати в таємниці факт того, що член родини/близький родич інфікований ВГ. 54% відповіли, що зможуть спо-

кійно перебувати в одному приміщенні з колегою, якщо виявиться, що він захворів на ВГ, однак лише 17% почувалися б спокійно, користуючись одними предметами побуту разом із колегою, який має ВГ, а 53% не відчували б себе спокійно.

Якщо б ВГ інфікувалася знайома людина, то 78% опитуваних не змінили б своє ставлення до неї. При цьому на запитання щодо можливого особистого інфікування ВГ відповіді розділились майже в рівній кількості – 31% відповіли, що не допускають такої можливості, 29% – допускають і 40% не змогли визначитись.

На жаль, навіть за можливості повного вилікування ВГС та досягнення максимального ефекту у разі лікування ВГВ за допомогою сучасних протівірусних препаратів, наявна стигматизація цього захворювання. Не усвідомлюючи того факту, що ВГ може інфікуватися будь-хто, незалежно від свого статусу, люди вважають за краще приховувати факт хвороби від інших, побоюючись стати вигнанцями суспільства.

Підводячи підсумки за допомогою самооцінки, переважна більшість опитаних фахівців сфери ОЗ оцінила свій рівень знань щодо ВГ на рівні «задовільно» – 42,7%, 28,4% – на рівні «добре», 23% – «погано». На «відмінно» свої знання оцінили лише 2% опитуваних.

Таким чином, за результатами цього етапу опитування можна зазначити, що рівень знань фахівців ОЗ щодо шляхів інфікування та необхідності тестування є досить високим, проте низький рівень обізнаності щодо можливостей проходження тестування, а також симптомів ВГ є досить насторожуючим фактором.

Враховуючи визначальну роль фармацевтичних працівників у системі забезпечення елімінації ВГ в Україні, на наступному етапі нами проаналізовано міжнародний досвід розширення децентралізації послуг щодо ВГ, і виявлено, що переважно в наукових публікаціях оцінюються такі основні місця здійснення діяльності фармацевта: аптеки, не пов'язані з іншими медичними закладами; аптеки при амбулаторних закладах (що надають медичні послуги пацієнтам, які не потребують госпіталізації); стаціонарні заклади ОЗ; пенітенціарна система ОЗ [4, 12].

ВООЗ зазначає, що важливим кроком на шляху до елімінації ВГ є збільшення масштабів діагностики (тестування). Першим етапом діагностики ВГ є виявлення антитіл, для чого можуть використовувати швидкі самодіагностичні тести або проведення аналізів у лабораторії. Наступним етапом є підтвердження наявності інфекції (виявлення РНК вірусу), що здійснюється обов'язково в лабораторії [22, 23].

Під час аналізу міжнародного досвіду виявлено, що аптека може слугувати місцем виявлення пацієнтів із ВГ, особливо серед найбільш уразливих груп населення, таких як малозабезпечені та особи, що вживають ін'єкційні наркотичні лікарські засоби (ОВІН), а фармацевтичні працівники можуть надавати інформаційну підтримку у профілактиці цього захворювання та шляхів його передачі, а також скерувати пацієнтів до центрів надання медичної допомоги [12, 21].

Закордонний досвід надання фармацевтичної допомоги у комплексі з послугами з тестування ВГ в аптеці свідчить про ефективність такого підходу у формуванні відповідальності населення щодо діагностики та лікування ВГ. Так, під час проведення дослідження в штаті Ілінойс (США) пацієнтам із груп ризику разом із придбаними ЛЗ надавалась інформація у вигляді брошури та пропонувалося пройти скринінг на ВГ безпосередньо в аптеці. Під час очікування результатів тесту проводилась інформаційна бесіда, пацієнти заповнювали анкету щодо рівня знань про ВГ до і після бесіди. Як результат дослідження зазначено, що рівень обізнаності відвідувачів аптек значно підвищувався після проведених заходів [16]. Скринінг на ВГС в аптеці, ініційований

фармацевтом, може допомогти в ідентифікації пацієнтів із групи ризику інфікування ВГС та спрямуванні до подальшого лікування [17, 18, 19].

Для підвищення рівня охоплення своєчасним лікуванням хворих на ВГ необхідною умовою є підвищення рівня діагностики та залучення до лікування за рахунок більшої поінформованості громади та цільового тестування [20].

З метою виявлення рівня обізнаності щодо ВГ та відношення до можливості самодіагностики, нами проведено опитування населення. Жінки, як правило, більш зацікавлені в проходженні опитувань, то ж їх частка становила 78%. Респондентами була переважно молодь віком 18–25 років (55%) із середньомісячним доходом на одного члена родини більше 10 тис. грн (41,3%). Вищу освіту мали 39% респондентів, ще 47% зазначили, що є здобувачами вищої освіти.

За результатами опитування встановлено, що 71% респондентів зазначили, що знають основні симптоми ВГ, при цьому 84% не відносять себе до групи ризику інфікування ВГ. У разі відсутності будь-яких симптомів 55% опитаних не готові за власні кошти придбати тест в аптеці для самодіагностики ВГ.

При цьому відносно групи ризиків, відповіді респондентів підтверджують тезу, що інфікуватися ВГ може будь-хто, незалежно від віку, статі та соціального статусу. При оцінці того, чи належать самі респонденти до групи ризику (обираючи твердження), було зазначено, що 56,5% мають татування або пірсинг, 40% – застосовують косметологічні ін'єкції, ще 14% використовують спільні з іншою людиною шприци/ігли/манікюрний інструмент. Всі перелічені фактори належать до факторів ризику інфікування ВГ, відповідно зазначені особи мають необхідність у тестуванні щонайменше раз на рік.

Слід зазначити, що при підозрі на ВГ придбати тест для самодіагностики в аптеці готові 89% опитуваних. За наявності тесту в аптеці 86,5% осіб були готові пройти тестування. У разі негативної відповіді зазначались такі причини відмови від проходження тестування: 32% респондентів надавали перевагу тестуванню в лабораторії, 25% не вважали себе групою ризику, 17% віддавали перевагу тестуванню у сімейного лікаря, 13% відмовились би через вартість тесту.

Значна кількість респондентів сприйняла це питання суто теоретичним і цікавились «чи дійсно вже існують тести для самодіагностики?». Натомість, необхідно зазначити, що станом на вересень 2023 р. в аптеках України широко представлені Тест-система Cito Test HCV для визначення ВГС та Тест-система Cito Test HCV для визначення ВГВ виробника ТОВ «Фармаско» (Україна) (таблиця).

Т а б л и ц я

Результати аналізу наявності тестів для самодіагностики вірусних гепатитів в аптеках

Місто (із населенням більше 100 тис.)	Тест-система Cito Test HCV для д/визнач. вірусу гепатиту С у крові		Тест-система Cito Test HBsAg д/визнач. вірусу гепатиту В у крові	
	кількість аптек, що мають тест	середня ціна, грн	кількість аптек, що мають тест	середня ціна, грн
1	2	3	4	5
Біла церква	17	225,00	15	209,00
Вінниця	27	214,40	24	219,00
Дніпро	81	214,40	81	209,00
Житомир	29	214,40	28	209,00
Запоріжжя	74	214,40	79	209,00

1	2	3	4	5
Івано-Франківськ	87	214,40	85	213,00
Кам'янське	21	214,40	24	209,00
Київ	475	214,40	455	209,00
Кривий Ріг	70	214,40	76	209,00
Кропивницький	43	214,40	46	209,00
Луцьк	32	214,40	32	213,00
Львів	152	218,00	157	213,00
Миколаїв	24	214,40	24	209,00
Одеса	80	204,00	78	209,00
Полтава	41	210,00	44	209,00
Рівно	43	225,00	43	209,00
Суми	46	205,00	50	204,00
Тернопіль	42	230,00	41	213,00
Ужгород	18	207,00	19	213,00
Харків	58	214,40	57	209,00
Херсон	1	206,00	Відсутній	Відсутній
Хмельницький	39	204,00	5	185,00
Черкаси	84	214,40	86	209,00
Чернівці	9	229,00	47	213,00
Чернігів	56	205,00	56	209,00

За даними сайту «Tabletki.ua», тест-системи для самодіагностики представлено в кожній області України за ціною від 198 грн до 225 грн. Відповідно до результатів опитування населення, за такою ціною готові придбати тест 40% опитуваних і скоріше куплять – 19,4% (рис. 4)

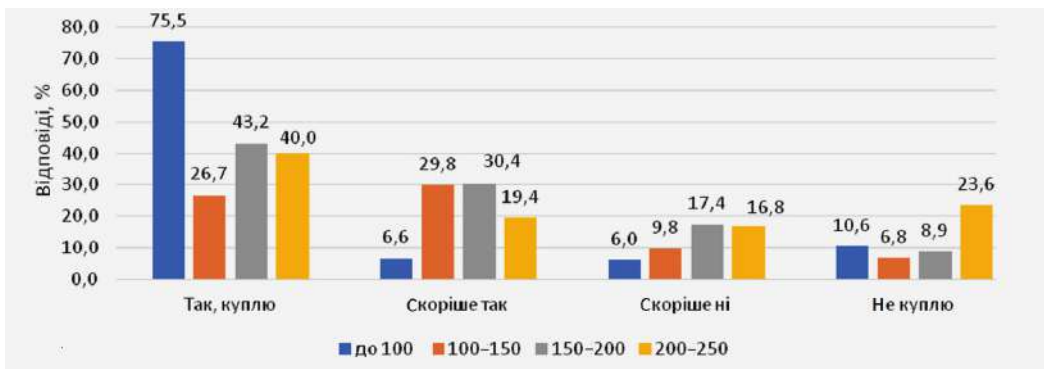


Рис. 4. Розподіл відповідей населення на питання «За якою ціною Ви готові придбати в аптеці тест для самодіагностики вірусного гепатиту?»

В цілому більше 86% опитаних готові пройти самотестування на ВГ, придбавши тест за власні кошти, проте не знають про таку можливість.

Таким чином, за результатами проведених опитувань необхідно зазначити, що більшість респондентів, як серед групи населення, так і фахівців сфери ОЗ, обізнані щодо шляхів інфікування ВГ, проте навіть маючи об'єктивні причини бути в групі ризику, не усвідомлюють цього і не вважають необхідним проходити тестування. Низька обізнаність щодо можливостей пройти тестування у сімейного лікаря чи самотестування є досить насторожуючим фактом.

На нашу думку, нагальною є потреба в інформаційній кампанії саме з направленістю на необхідність щорічної діагностики ВГ. У сучасному світі не завжди люди мають час на запис та відвідування лікаря, для переважної кількості набагато простіше і вигідніше за часом придбати тест в аптеці та дізнатись результат у домашніх умовах. Оскільки сучасні рекомендації ВООЗ та ЦГЗ спрямовують на децентралізацію послуг із діагностики та лікування ВГ, вважаємо, що для досягнення цієї мети необхідно акцентувати увагу на можливості не тільки пройти діагностику у сімейного лікаря, а й на можливості самодіагностики. У подальшому, децентралізація тестування та інформаційна кампанія в співпраці з фармацевтами сприятиме зниженню навантаження на економічну систему забезпечення хворих на ВГ тестуванням та лікуванням за рахунок держави.

В цілому результати проведеного дослідження підкреслюють актуальність децентралізації послуг із діагностики ВГ. Лікування ВГ без ефективних кампаній із підвищення обізнаності та розширення скринінгу було б неефективною стратегією політики у сфері ОЗ, оскільки незначна кількість пацієнтів будуть діагностовані та проліковані, в результаті чого частина пацієнтів буде дізнаватися про інфікування на більш пізніх стадіях захворювання, що призводитиме до ускладнень та тривалого лікування і, як наслідок, збільшення економічних витрат із боку держави.

Висновки

1. Досліджено обізнаність фахівців сфери охорони здоров'я та населення щодо вірусних гепатитів.

2. За результатами проведеного опитування встановлено, що 79% респондентів-фахівців сфери ОЗ вважають, що проблема поширення ВГ є актуальною для українського суспільства, 37% вважають ВГ дуже небезпечним захворюванням серед населення. Визначено рівень обізнаності фахівців сфери ОЗ про основні групи ризику (60–70% вірних відповідей), встановлено факт певної стигматизації захворювання.

3. Визначено, що 84,4% опитаних фахівців вважають, що основну інформацію про захворювання на ВГ населення отримує через інтернет (соціальні мережі). Не менш значущими стали такі канали як інформаційні матеріали в закладах ОЗ (72,6%), фахівці сфери ОЗ (лікарі, фармацевти – 69,4%), телебачення (53,6% відповідей), при цьому рівень довіри до телебачення та інтернет-джерел – середній, тоді як до інформаційних матеріалів у закладах ОЗ та фахівців сфери ОЗ – високий.

4. Встановлено, що серед опитаного населення 71% зазначили, що знають основні симптоми ВГ, при цьому 84% не відносить себе до групи ризику інфікування ВГ. У разі відсутності будь-яких симптомів 55% опитаних не готові за власні кошти придбати тест в аптеці для самодіагностики ВГ, однак, при підозрі на ВГ більше 86% респондентів готові пройти самотестування, придбавши тест за власні кошти.

5. Результати виконаного дослідження підкреслюють актуальність децентралізації послуг із діагностики ВГ, нагальною є потреба в інформаційній кампанії саме з направленістю на необхідність щорічної діагностики ВГ.

Список використаної літератури

1. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>

2. Lanini S., Easterbrook P. J., Zumla A., Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control // Clin. Microbiol. Infection. – 2016. – V. 22, Iss. 10. – P. 833–838. ISSN 1198-743X. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.035>

3. Про схвалення Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року. – Постанова КМУ від 27.11.2019 р. № 1415-р – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-%D1%80#Text>

4. Bruck W., Baladad C. Pharmacists Can Identify, Prevent, and Treat Viral Hepatitis // Pharmacytimeshealth-systememedition. – 2022. – V. 11, N 3. – P. 21–23.

5. Gomes L., Teixeira M., Rosa A. The benefits of a public pharmacist service in chronic hepatitis C treatment: The real-life results of sofosbuvir-based therapy // Research in Social and Administrative Pharmacy. – 2020. – V. 16, Iss. 1. – P. 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.02.008>

6. Mohammad R., Bulloch M., Chan J. Provision of Clinical Pharmacist Services for Individuals With Chronic Hepatitis C // Viral Infection. – 2014. – V. 34, Iss. 12. – P. 1341–1354. <https://doi.org/10.1002/phar.1512>

7. Spooner L. The Expanding Role of the Pharmacist in the Management of Hepatitis C Infection // J. Managed Care Pharmacy. – 2011. – V. 17, N 9. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2011.17.9.709>

8. Hunt B., Cetrone H., Sam S., Glick N. Outcomes of a Pharmacist-led Hepatitis C Virus Treatment Program in an Urban Safety-Net Health System, Chicago, 2017–2019 // Public Health Reports. – 2022. – V. 137, Iss. 4. – P. 702–710. <https://doi.org/10.1177/00333549211015664>

9. Kherghehpoush S., McKeirnan K. Pharmacist-led HIV and hepatitis C point-of-care testing and risk mitigation counseling in individuals experiencing homelessness // Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy. – 2021. – V. 1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcsop.2021.100007>

10. Langness J., Nguyen M., Wieland A. et al. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions // World J. Gastroenterol. – 2017. – V. 23, N 9. – P. 1618–1626. – <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i9.1618>

11. Koren D., Zuckerman A., Teply R., Nabulsi N. Expanding Hepatitis C Virus Care and Cure: National Experience Using a Clinical Pharmacist-Driven Model, Open Forum // Infectious Diseases. – 2019. – V. 6, Iss. 7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz316>

12. Ledezma-Morales M., Salazar-Ospina A., Amariles P., Hincapié-García J. A. The role of pharmacists in the comprehensive care of patients with hepatitis C: a systematic review // Rev. Colomb. Gastroenterol. – 2020. – V. 35, N 4. – P. 485–505. <https://doi.org/10.22516/25007440.510>

13. Stampfli D., Imfeld-Isenegger T., Hersberger K. et al. Hepatitis C virus screening in community pharmacies: results on feasibility from a Swiss pilot // BMC Infectious Diseases. – 2023. – V. 384. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08362-1>

14. Pegump K., Nichols R., Polgreen L., Veach S. Hepatitis C screening in a community pharmacy setting: Patient perspective // J. Amer. Pharm. Association. – 2023. – V. 63, N 4. – P. 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2023.01.014>

15. Wood H., Gudka S. Pharmacist-led screening in sexually transmitted infections: current perspectives // Integrated Pharmacy Research and Practice. – 2018. – V. 7. – P. 67–82. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S140426>

16. Isho N., Kachlic M., Marcelo J., Martin M. Pharmacist-initiated hepatitis C virus screening in a community pharmacy to increase awareness and link to care at the medical center // J. Amer. Pharm. Association. – 2017. – V. 57, N 3. – P. 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.03.006>

17. Models of good practice for community-based testing, linkage to care and adherence to treatment for hepatitis B and C, HIV, and tuberculosis and for health promotion interventions to prevent infections among people who inject drugs / European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC technical report). – 2022. – <https://doi.org/10.2900/770162>

18. Kugelmas M., Pedicone L., Lio I. Hepatitis C Point-of-Care Screening in Retail Pharmacies in the United States // Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – V. 13, Iss. 2. – P. 98–104. PMID: PMC5402690

19. Adee M., Zhuo Y., Zhong H. Assessing cost-effectiveness of hepatitis C testing pathways in Georgia using the Hep C Testing Calculator // Sci. Reports. – 2021. – V. 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00362-y>

20. Gauld N., Perry J., Jackson C. Feasibility and outcomes of a hepatitis C screening programme in community pharmacies // N Z Med. J. – 2020. – V. 133. – P. 74–83. PMID: 33223550

21. Назаркіна В. М. Аналіз стану підготовки фахівців з оцінки технологій охорони здоров'я в країнах світу // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 12–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.02>

22. Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дорослих. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 р. № 49. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0048282-21#Text>

23. Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 р. № 51. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>

References

1. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>

2. Lanini S., Easterbrook P. J., Zumla A., Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control // Clin. Microbiol. Infection. – 2016. – V. 22, Iss. 10. – P. 833–838. ISSN 1198-743X. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.035>

3. Pro skhvalennia Derzhavnoi stratehii u sferi protydii VIL-infektsii/SNIDu, tuberkulozu ta virusnym hepatytam na period do 2030 roku. Postanova KМУ vid 27.11.2019 № 1415 r. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-%D1%80#Text>

4. Bruck W., Baladad C. Pharmacists Can Identify, Prevent, and Treat Viral Hepatitis // Pharmacytimeshealth-systemedication. – 2022. – V. 11, N 3. – P. 21–23.

5. Gomes L., Teixeira M., Rosa A. The benefits of a public pharmacist service in chronic hepatitis C treatment: The real-life results of sofosbuvir-based therapy // Research in Social and Administrative Pharmacy. – 2020. – V. 16, Iss. 1. – P. 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.02.008>

6. Mohammad R., Bulloch M., Chan J. Provision of Clinical Pharmacist Services for Individuals With Chronic Hepatitis C // Viral Infection. – 2014. – V. 34, Iss. 12. – P. 1341–1354. <https://doi.org/10.1002/phar.1512>

7. Spooner L. The Expanding Role of the Pharmacist in the Management of Hepatitis C Infection // J. Managed Care Pharmacy. – 2011. – V. 17, N 9. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2011.17.9.709>

8. Hunt B., Cetrone H., Sam S., Glick N. Outcomes of a Pharmacist-led Hepatitis C Virus Treatment Program in an Urban Safety-Net Health System, Chicago, 2017–2019 // Public Health Reports. – 2022. – V. 137, Iss. 4. – P. 702–710. <https://doi.org/10.1177/00333549211015664>

9. Kherghehpoush S., McKeirnan K. Pharmacist-led HIV and hepatitis C point-of-care testing and risk mitigation counseling in individuals experiencing homelessness // Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy. – 2021. – V. 1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcsop.2021.100007>

10. Langness J., Nguyen M., Wieland A. et al. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions // World J. Gastroenterol. – 2017. – V. 23, N 9. – P. 1618–1626. – <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i9.1618>

11. Koren D., Zuckerman A., Teply R., Nabulsi N. Expanding Hepatitis C Virus Care and Cure: National Experience Using a Clinical Pharmacist–Driven Model, Open Forum // Infectious Diseases. – 2019. – V. 6, Iss. 7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz316>

12. Ledezma-Morales M., Salazar-Ospina A., Amariles P., Hincapié-García J. A. The role of pharmacists in the comprehensive care of patients with hepatitis C: a systematic review // Rev. Colomb. Gastroenterol. – 2020. – V. 35, N 4. – P. 485–505. <https://doi.org/10.22516/25007440.510>

13. Stampfli D., Imfeld-Isenegger T., Hersberger K. et al. Hepatitis C virus screening in community pharmacies: results on feasibility from a Swiss pilot // BMC Infectious Diseases. – 2023. – V. 384. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08362-1>

14. Pegump K., Nichols R., Polgreen L., Veach S. Hepatitis C screening in a community pharmacy setting: Patient perspective // J. Amer. Pharm. Association. – 2023. – V. 63, N 4. – P. 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2023.01.014>

15. Wood H., Gudka S. Pharmacist-led screening in sexually transmitted infections: current perspectives // Integrated Pharmacy Research and Practice. – 2018. – V. 7. – P. 67–82. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S140426>

16. Isho N., Kachlic M., Marcelo J., Martin M. Pharmacist-initiated hepatitis C virus screening in a community pharmacy to increase awareness and link to care at the medical center // J. Amer. Pharm. Association. – 2017. – V. 57, N 3. – P. 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.03.006>

17. Models of good practice for community-based testing, linkage to care and adherence to treatment for hepatitis B and C, HIV, and tuberculosis and for health promotion interventions to prevent infections among people who inject drugs / European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC technical report). – 2022. – <https://doi.org/10.2900/770162>

18. *Kugelmas M., Pedicone L., Lio I.* Hepatitis C Point-of-Care Screening in Retail Pharmacies in the United States // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – V. 13, Iss. 2. – P. 98–104. PMID: PMC5402690

19. *Adee M., Zhuo Y., Zhong H.* Assessing cost-effectiveness of hepatitis C testing pathways in Georgia using the Hep C Testing Calculator // *Sci. Reports.* – 2021. – V. 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00362-y>

20. *Gauld N., Perry J., Jackson C.* Feasibility and outcomes of a hepatitis C screening programme in community pharmacies // *N Z Med. J.* – 2020. – V. 133. – P. 74–83. PMID: 33223550

21. *Nazarkina V. M.* Analiz stanu pidhotovky fakhivtsiv z otsinky tekhnolohii okhorony zdorovia v krainakh svitu // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 2. – S. 12–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.02>

22. Pro zatverdzhennia standartiv medychnoi dopomohy pry virusnomu hepacyti V u doroslykh. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2021 r. № 49. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0048282-21#Text>

23. Pro zatverdzhennia standartiv medychnoi dopomohy pry virusnomu hepacyti C u doroslykh. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2021 r. № 51. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>

Надійшла до редакції 18 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 15 жовтня 2023 р.

*Електронна адреса для листування з авторами: almira.nozdrina@gmail.com
(Ноздріна А. А.)*

М. І. БРУХ ¹ (<https://orcid.org/0009-0001-2517-5099>),

О. Р. ЛЕВИЦЬКА ² (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>), д-р фарм. наук, доцент,

І. Я. ГОРОДЕЦЬКА ² (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>), канд. фарм. наук, доцент,

О. М. КОРНІЄНКО ² (<https://orcid.org/0000-0002-6471-9300>), канд. фарм. наук, доцент,

Б. П. ГРОМОВИК ² (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>), д-р фарм. наук, проф.

¹ КП ЛОР «Міжлікарняна аптека № 289», м. Львів

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ЯК ОБ'ЄКТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ.

Повідомлення II. ДОСЛІДЖЕННЯ ЦІНОВОЇ КОН'ЮНКТУРИ

РОЗДРІБНОГО СЕГМЕНТА РИНКУ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

Ключові слова: лікарський засіб, імуностимулятори, фармацевтичний ринок, цінова кон'юнктура, економічна доступність

АНОТАЦІЯ

Важливим напрямом наукових досліджень є постійний моніторинг цін та економічної доступності імуностимуляторів, результати якого можуть слугувати підґрунтям для прийняття відповідних управлінських рішень стосовно поліпшення забезпечення населення України цією групою лікарських засобів.

Мета роботи – виконання ситуативного аналізу цінової кон'юнктури та економічної доступності імуностимуляторів на фармацевтичному ринку України (на прикладі аптек м. Львова). Матеріалом дослідження стала інформація про роздрібні ціни на імуностимулятори в аптеках м. Львова станом на 14.03.2023 р. Як методи використано інформаційний пошук, аналіз, узагальнення, маркетингові дослідження. Для детального аналізу цінової ситуації використовували коефіцієнт цінової ліквідності та показник економічної доступності на підставі вартості визначеної добової дози (defined daily dose, DDD) за мінімальною та максимальною роздрібними цінами.

Ситуативний аналіз кількості пропозицій та роздрібних цін на імуностимулятори в аптеках м. Львова засвідчив, що залежно від торгової назви лікарського засобу їх пропонували від однієї до 314 аптек обласного центру.

Для усіх аналізованих торгових назв лікарських засобів груп L03A A02 – Філграстим та L03A X18 – Криданімод, 85,7% торгових назв лікарських засобів групи L03A B04 – Інтерферон альфа-2b, по 66,7% торгових назв лікарських засобів із груп L03A X29 – Інші препарати та L03A X22** – Ехінацея значення Сліq не перевищувало 0,5, що свідчить про високий рівень їх конкуренції на досліджуваному сегменті ринку та відносну економічну доступність цих лікарських засобів. Проте для 20,0% досліджуваної номенклатури імуностимуляторів (Ісміжен (Італія), Цитовір-3 (Фінляндія), Іммунал (Словенія), Ехінацея композитум С (Німеччина) тощо) спостережено зниження рівня конкуренції та відносної економічної доступності на ринку м. Львова (Сліq в межах 0,55–0,91).

Дослідження економічної доступності 14 імуностимуляторів на підставі вартості DDD засвідчило, що найбільш економічно доступними були торгові назви інтерферону альфа-2b (показник економічної доступності (Іав) у межах 17,52–87,03%), а також торгові назви вакцини BCG (Іав = 51,02%). Дещо нижча групова економічна доступність була притаманна двом торговим назвам глатирамеру ацетату (Іав у межах 138,60–152,27%). Найменш економічно доступними для пацієнта були торгові назви філграстиму (Іав = 262,02–424,53%).

Результати дослідження можуть слугувати підґрунтям формування цінової політики різних суб'єктів фармацевтичного ринку.

M. I. BRUKH ¹(<https://orcid.org/0009-0001-2517-5099>),
O. R. LEVYTSKA ²(<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),
I. Ya. HORODETSKA ²(<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>),
O. M. KORNIYENKO ²(<https://orcid.org/0000-0002-6471-9300>),
B. P. HROMOVYK ²(<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>)

¹ *Communal enterprise of the Lviv Regional Council «Interhospital Pharmacy №289», Lviv*

² *Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv*

IMMUNOMODULATORS AS OBJECTS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET.

Message II. RESEARCH OF THE PRICE CONJUNCTURE OF THE RETAIL MARKET SEGMENT AND ECONOMIC AVAILABILITY OF IMMUNOSTIMULANTS

Key words: drug, immunostimulants, pharmaceutical market, price conjuncture, economic availability

ABSTRACT

An important direction of scientific research is the constant monitoring of prices and economic availability of immunostimulants, the results of which can serve as a basis for making appropriate management decisions regarding the improvement of the provision of this group of drugs to the population of Ukraine.

The aim of the work is to conduct a situational analysis of the price conjuncture and economic availability of immunostimulants on the pharmaceutical market of Ukraine (using the example of pharmacies in Lviv). The material of the study was the information on retail prices for immunostimulants in Lviv pharmacies as of March 14, 2023. Information search, analysis, generalization, and marketing research have been used as methods of research. The price liquidity ratio has been used for a detailed analysis of the price situation. Economic availability has been determined based on the cost of the defined daily dose (DDD) at the minimum and maximum retail prices.

A situational analysis of the number of offers and retail prices for immunostimulants in Lviv pharmacies has showed that, depending on the trade name of the drug, they were offered by one to 314 pharmacies in the regional center.

For all analyzed trade names of drugs of groups L03A A02 – Filgrastim and L03A X18 – Cridanimod, 85.7% of trade names of drugs of group L03A B04 – Interferon alfa-2b, 66.7% of trade names of drugs from groups L03A X29 – Other drugs and L03A X22** – Echinacea, the Sliq value did not exceed 0.5, which indicates a high level of their competition in the studied market segment and the relative economic availability of these drugs. However, for 20.0% of the investigated nomenclature of immunostimulants (Ismigen (Italy), Tsitovir-3 (Finland), Immunal (Slovenia), Echinacea compositum C (Germany), etc.), a decrease in the level of competition and relative economic availability on the market in Lviv has been observed (Cliqu within 0.55–0.91).

A study of the economic availability of 14 immunostimulants based on the DDD cost has showed that the most economically available were the trade names of interferon alpha-2b (index of economic availability (Iav) in the range of 17.52–87.03%), as well as trade names of the BCG vaccine (Iav = 51.02%). Somewhat lower group economic availability was characteristic for two trade names of glatiramer acetate (Iav in the range of 138.60–152.27%). The least economically available for the patient were the trade names of filgrastim (Iav = 262.02–424.53%).

The results of the study can serve as a basis for the formation of the price policy of various subjects of the pharmaceutical market.

Вступ

Зростання рівня захворюваності на такі хронічні хвороби як рак та автоімунні захворювання є ключовим рушійним чинником для світового ринку імуностимуляторів. У 2022 р. він оцінювався в 107,61 млрд. дол. США, а до 2031 р. очікується, що середньорічний його приріст становитиме 6,3% і досягне 186,48 млрд. дол. США [1, 2].

У нашому першому повідомленні наведено результати дослідження асортименту імуностимуляторів на фармацевтичному ринку України, які засвідчують, що станом на 01.02.2023 р. в Україні було зареєстровано 12 міжнародних непатентованих назв (МНН) імуностимуляторів у вигляді 114 торгових назв (ТН) лікарських засобів (ЛЗ). При цьому найчисленнішою групою асортименту є ЛЗ інтерферону альфа-2b (35,96%) [3].

Разом з тим, вагоме значення для споживачів має не тільки фізична, але й економічна доступність цієї групи ЛЗ. Адже доступ до безпечних, ефективних і якісних ЛЗ для всіх людей є однією із цілей сталого розвитку світової спільноти [4]. Тому важливим напрямом наукових досліджень є постійний моніторинг цін та економічної доступності імуностимуляторів, результати якого можуть слугувати підґрунтям для прийняття відповідних управлінських рішень стосовно поліпшення забезпечення населення України цією групою ЛЗ.

Питанням цінової кон'юнктури імуномодуляторів присвячено окремі закордонні повідомлення, зокрема в Італії у 2019 р. вивчали витрати на ранню ескалацію до наталізумабу та перехід на імуномодулятори у пацієнтів із рецидивно-ремітуючою формою розсіяного склерозу [5]. Американські дослідники здійснили систематичний огляд публікацій із січня 2013 р. до червня 2019 р. з аналізу вартості та корисності цільових імуномодуляторів у разі лікування ревматоїдного артрити [6]. При цьому самому захворюванні іншими американськими вченими у 2020 р. з'ясовано, що етанерцепт порівняно з іншими 8 цільовими імуномодуляторами мав найнижчу вартість [7].

В Україні станом на 10.04.2018 р. шляхом визначення середньої роздрібною ціни (РЦ) за упаковку імуномодулювальних засобів групи L03A X показано, що цей показник для імпортованих ЛЗ більш як утричі вищий від аналогічного показника для вітчизняних ЛЗ [8]. В іншому дослідженні [9] за даними 2018 р. з'ясовано, що для підвищення доступності ЛЗ з імуносупресивними або імуномодулювальними властивостями, які змінюють перебіг розсіяного склерозу, необхідно збільшення фінансування державних програм, спрямованих на лікування цього захворювання.

Ретроспективний характер результатів наведених вище досліджень [5–7, 9], які присвячено переважно імуносупресантам, а також недостатня розвідка проблеми вартісних (цінових) характеристик імуностимуляторів зумовили доцільність чергового етапу нашого дослідження та його мету.

Мета роботи – ситуативний аналіз цінової кон'юнктури та економічної доступності імуностимуляторів на фармацевтичному ринку України (на прикладі аптек м. Львова).

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження стала інформація про РЦ на імуностимулятори в аптеках м. Львова станом на 14.03.2023 р. (джерело інформації про ціни – сайт <https://tabletki.ua>). Як методи використано інформаційний пошук, аналіз, узагальнення, маркетингові дослідження.

Для детального аналізу цінової ситуації використовували коефіцієнт цінової ліквідності (C_{liq}), який розраховували за формулою [10]:

$$C_{liq} = (P_{\max} - P_{\min}) / P_{\min},$$

де P_{max} і P_{min} – найвища та найнижча РЦ упаковки ЛЗ у грн на ринку.

У разі значення Сliq від 0,0 до 0,5 можна стверджувати про високий рівень конкуренції та відносну економічну доступність конкретного ЛЗ на досліджуваному сегменті ринку.

Окрім цього, визначали показник економічної доступності (Iав), який обчислювали за формулою [10]:

$$I_{ав} = (C/ADS) \cdot 100,$$

де С – ціна DDD ЛЗ, грн;

ADS – середньоденна заробітна плата, грн.

Чим вище значення показника Iав, тим менш доступним для споживача є ЛЗ.

Під DDD (defined daily dose) розуміють статистичний показник ВООЗ стосовно споживання ЛЗ, тобто визначену добову дозу або розраховану середню підтримуючу добову дозу ЛЗ, що застосовується за основним показанням у дорослих масою тіла 70 кг [11].

Середньоденну зарплату визначали за показником мінімальної зарплати, яка з 01.01.2023 р. становить 6 700 грн і буде такою упродовж цілого року [12]. Звідси середньоденна зарплата за березень місяць 2023 р. при 23 робочих днях [13] становить 291,30 грн.

Результати дослідження та обговорення

Підсумки вивчення асортиментно-цінових характеристик на різні торгові назви імуностимуляторів в аптеках м. Львова подано в табл. 1–4. На момент дослідження на сайті <https://tabletki.ua> була наявна інформація про РЦ 7 імуностимуляторів за міжнародними непатентованими назвами (МНН). З’ясовано, що залежно від ТН ЛЗ їх пропонували від однієї до 314 аптек обласного центру.

Таблиця 1

Асортиментно-цінова характеристика групи L03A B04 – Інтерферон альфа-2b

ТН ЛЗ, виробник	Кількість аптек, абс.	РЦ, грн		Сliq
		min	max	
<i>По 3 млн. міжнародних одиниць (МО) у флаконі № 10</i>				
1. Альфарекін ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у флаконі, ТОВ Валартин Фарма / ТОВ «Науково-виробнича компанія (НВК) «Інтерфармбіотек»», Україна	14	2 401,95	2 928,40	0,22
2. Альфарекін інтерферон альфа-2b ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у флаконі, ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна	4	2 606,80	2 685,00	0,03
3. Лаферобіон ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у флаконі, ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»», Україна	1	991,00	–	–
4. Лаферон-Фармбіотек ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у флаконі, ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна	18	765,40	1 044,60	0,36
<i>По 1 млн. МО у флаконі № 10</i>				
5. Альфарекін ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у флаконі, ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна	21	1 035,23	1 267,64	0,22
6. Лаферобіон ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у флаконі, ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»», Україна	6	407,05	522,00	0,28
7. Лаферон-Фармбіотек ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у флаконі, ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна	16	376,04	583,40	0,55

Як видно з даних табл. 1, на момент дослідження аптеки м. Львова пропонували 4 ТН інтерферону альфа-2b по 3 млн. МО у флаконі № 10 (перша підгрупа ЛЗ) і 3 ТН цього препарату по 1 млн. МО у флаконі № 10 (друга підгрупа ЛЗ). При цьому у першій підгрупі ЛЗ 18 аптек або 5,7% від загальної їх кількості пропонували Лаферон-Фармбіотек ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у флаконі (виробник ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна) за найнижчими РЦ. Своєю чергою, український ЛЗ Альфарекін інтерферон альфа-2b (виробник ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»») мав мінімальний показник коефіцієнта ліквідності ціни ($Clq = 0,03$) за максимального його значення у ЛЗ Лаферон-Фармбіотек цього самого виробника ($Clq = 0,36$). У другій підгрупі ЛЗ 21 аптека (6,7% від загальної їх кількості) пропонувала препарат Альфарекін ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у флаконі (виробник ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна) за найвищими РЦ. При цьому для ЛЗ Лаферон-Фармбіотек ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у флаконі (виробник ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»») встановлено помітний розмах варіації ціни ($Clq = 0,55$), тобто за відносно невисокої вартості упаковки у цього ЛЗ спостережено зниження рівня конкуренції та доступності на ринку м. Львова.

Таким чином, для 6 із 7 (85,7%) ТН інтерферону альфа-2b значення Clq не перевищувало 0,5 і знаходилося в межах 0,03–0,36, що позитивно характеризують рівень конкуренції на регіональному ринку і відносну доступність для пацієнтів більшості ЛЗ із цієї групи.

На наступному етапі нашого дослідження було вивчено 21 ТН ЛЗ із групи L03A X29 – Інші препарати (табл. 2). Враховуючи, що ці ЛЗ мають різний склад та різнопланові показання до застосування, пряме порівняння їх РЦ ми не здійснювали. Проте хочемо зауважити, що окремі з них були дуже широко представлені в аптеках м. Львова. Наприклад, 4 із них були наявні у більш ніж 200 аптеках, тобто у понад 63,7% від загальної їх кількості. Це такі ЛЗ, як Аміксин ІС таблетки, в/о по 0,125 г № 6 та № 10 (виробник ТДВ «ІнтерХім», Україна), Анаферон таблетки № 20, гомеопатичний ЛЗ (виробник ЗАТ Сантоніка, Литва) та Ісміжен таблетки сублінгв. по 50 мг № 30 (виробник Брусчеттіні с.р.л., Італія). А такий гомеопатичний ЛЗ, як Анаферон дитячий таблетки № 20 (виробник ЗАТ Сантоніка, Литва) був присутній у всіх досліджуваних аптеках м. Львова.

Таблиця 2

Асортиментно-цінова характеристика групи L03A X29 – Інші препарати

ТН ЛЗ, виробник	Кількість аптек, абс.	РЦ, грн		Clq
		min	max	
1	2	3	4	5
1. Аміксин ІС таблетки, в/о по 0,06 г № 6, ТДВ «ІнтерХім», Україна	168	133,76	219,45	0,64
2. Аміксин ІС таблетки, в/о по 0,06 г № 10, ТДВ «ІнтерХім», Україна	133	218,06	300,99	0,38
3. Аміксин ІС таблетки, в/о по 0,125 г № 6, ТДВ «ІнтерХім», Україна	238	314,19	446,50	0,42
4. Аміксин ІС таблетки, в/о по 0,125 г № 10, ТДВ «ІнтерХім», Україна	267	464,15	670,70	0,45
5. Анаферон таблетки № 20, ЗАТ Сантоніка, Литва	287	97,66	146,30	0,50
6. Анаферон дитячий таблетки № 20, ЗАТ Сантоніка, Литва	314	101,03	147,90	0,46
7. Есберітокс таблетки по 3,2 мг № 40, Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	148	158,94	273,99	0,72

1	2	3	4	5
8. Ліастен таблетки по 2 мг № 20, ДП «Ензим», Україна з ПрАТ «Технолог», Україна	12	1 428,90	1 803,20	0,27
9. Респіброн таблетки сублінгв. № 10, Брусчеттіні с.р.л., Італія	154	289,96	466,00	0,61
10. Ісміжен таблетки сублінгв. по 50 мг № 30, Брусчеттіні с.р.л., Італія	247	432,09	791,80	0,83
11. Цитовір-3 капсули № 12 у бліс., Цитомед Ою, Фінляндія	87	146,19	247,25	0,69
12. Глутоксим розчин д/ін. 3% по 1 мл № 5 в амп., ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	84	553,92	716,45	0,29
13. Глутоксим розчин д/ін. 3% по 2 мл № 5 в амп. ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	93	855,09	1 132,00	0,32
14. Гуна-матрікс краплі ор. по 30 мл у флак.-крап., Гуна С.п.а, Італія	70	386,70	–	–
15. Гуна-флу гранули по 1 г № 6 у тубах, Гуна С.п.а, Італія	70	333,19	358,00	0,07
16. Ербісол розчин д/ін. по 2 мл № 10 в амп., ТОВ «ЕРБІС», Україна, ПП «Лабораторія Ербіс», Україна	103	615,39	883,50	0,44
17. Ербісол екстра розчин д/ін. по 2 мл № 10 в амп., ТОВ «ЕРБІС», Україна, ПП «Лабораторія Ербіс», Україна	27	680,84	893,00	0,31
18. Інфламафертин розчин д/ін. по 2 мл № 10 в амп. ТОВ «НІР», Україна	1	6 463,60	–	–
19. Ліастен порошок д/приг. р-ну д/ін. по 0,002 г № 5 у флак., ДП «ЕНЗИМ», Україна	73	2 345,90	3 048,25	0,30
20. Меркурід гранули гомеоп. по 20 г у бан. (конт.), ПАТ «Біолік», Україна	106	206,54	306,09	0,48
21. Тималін ліофілізат для р-ну д/ін. по 10 мг № 10 у флак., ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»», Україна.	120	198,04	265,22	0,34

Як видно з даних табл. 2, високий рівень конкуренції притаманний 14-ти (66,7%) із 21-го досліджуваного ЛЗ, про що свідчить значення їх Слі_q від 0,07 для ЛЗ Гуна-флу гранули по 1 г № 6 у тубах, Гуна С.п.а, Італія, до 0,5 для ЛЗ Анаферон таблетки № 20, ЗАТ Сантоніка, Литва. Проте у майже чверті ЛЗ (23,8%), а саме: Аміксин ІС (Україна), Есберітокс (Німеччина), Респіброн (Італія), Ісміжен (Італія), Цитовір-3 (Фінляндія) – спостережено зниження рівня конкуренції та відносної економічної доступності на ринку м. Львова (Слі_q від 0,83 до 0,61).

Далі нами досліджено РЦ ЛЗ ехінацеї у вигляді 9 ТН (табл. 3).

Таблиця 3

Асортиментно-цінова характеристика групи L03A X22** – Ехінацея

ТН ЛЗ, виробник	Кількість аптек, абс.	Ціна, грн		Слі _q
		min	max	
1	2	3	4	5
1. Ехінацея Фаркос таблетки по 100 мг № 20, ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС»», Україна	72	45,11	63,00	0,40
2. Ехінацея-Тева таблетки по 100 мг № 20, Меркле ГмбХ, Німеччина	87	194,69	266,75	0,37
3. Ехінацея-Астрафарм таблетки по 100 мг № 20, ТОВ «Астрафарм», Україна	110	85,43	135,80	0,59

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5
4. Імуноплюс таблетки по 100 мг № 20, АТ «Київський вітамінний завод», Україна	99	78,51	106,30	0,35
5. ІмуноВел капсули № 24, Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія	74	83,29	113,60	0,36
6. Імунал таблетки по 80 мг № 20, Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія	114	141,96	226,10	0,59
7. Ехінацея композитум С розчин д/ін. по 2,2 мл № 5 в амп., Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина	198	459,60	878,75	0,91
8. Ехінацеї пурпурної екстракт по 30 мл у флак., АТ «Лубнифарм», Україна	7	21,10	28,60	0,36
9. Імуно Тайсс форте краплі д/перор. заст. по 50 мл у флак.-крап., Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина	12	106,40	112,00	0,05

Як видно з даних табл. 3, ЛЗ на основі ехінацеї пропонували від 7 до 198 (або від 2,2 до 63,1%) аптек м. Львова. Для 6-ти з 9-ти (66,7%) аналізованих ЛЗ значення Сліq було в межах від 0,05 (ЛЗ Імуно Тайсс форте краплі д/перор. заст. по 50 мл у флак.-крап., виробник Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина) до 0,40 (Ехінацея Фаркос таблетки по 100 мг № 20, виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС»», Україна), що свідчить про високий рівень конкуренції для цих ЛЗ. Проте для ЛЗ Ехінацея-Астрафарм (Україна), Імунал (Словенія) та Ехінацея композитум С спостережено зниження рівня конкуренції та відносної економічної доступності на ринку м. Львова, що підтверджують значення їх Сліq (0,59, 0,59 та 0,91 відповідно).

Своєю чергою, ЛЗ групи L03A A02 – Філгратим в аптеках м. Львова були представлені 4 ТН (табл. 4).

Таблиця 4

Асортиментно-цінова характеристика групи L03A A02 – Філгратим

ТН ЛЗ, виробник	Кількість аптек, абс.	Ціна, грн		Сліq
		min	max	
1. Грастим розчин д/ін. 0,3 мг/мл по 1 мл МО № 1 у поперед. запов. шпр., Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.	3	752,31	880,00	0,17
2. Зарсіо розчин д/ін. та інф. 30 млн. ОД (300 мкг) по 0,5 мл МО № 5 у поперед. запов. шпр., Сандоз ГмбХ, Австрія	9	4 194,71	5 300,00	0,26
3. Зарсіо розчин д/ін. та інф. 30 млн. ОД (300 мкг) по 0,5 мл МО № 1 у поперед. запов. шпр., Сандоз ГмбХ, Австрія	1	4 181,50	–	–
4. Зарсіо розчин д/ін. та інф. 48 млн. ОД (480 мкг) по 0,5 мл № 5 у поперед. запов. шпр., Сандоз ГмбХ, Австрія	6	5 233,87	5 732,00	0,09

Як видно з даних табл. 4, значення Сліq для аналізованих ЛЗ у межах від 0,09 до 0,26 свідчать про високий рівень конкуренції для цих ЛЗ.

До вартісних імуностимуляторів належать ЛЗ групи L03A X13 – Глатирамеру ацетат (ЛЗ використовують для лікування розсіяного склерозу). Ця група була представлена 2 ТН і то в одній аптеці. При цьому РЦ ЛЗ Глатирамеру ацетат-Віста розчин д/ін. 40 мг/мл по 1 мл № 12 у поперед. запов. шпр. (виробник Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія)

становила 9 690 грн, а ЛЗ Копаксон 40 розчин д/ін. 40 мг/мл по 1 мл № 12 у поперед. запов. шпр. (виробник Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд, Ізраїль) – 10 645,15 грн.

Вартісним виявився також ЛЗ групи L03A X03 – Вакцина BCG: Онко БЦЖ 100 порошок д/приг. сусп. д/введ. у сеч. міх. по 100 мг № 1 в амп. з розчинником (виробник «Біомед-Люблін», Польща), яку використовують для лікування раку сечового міхура. РЦ цього ЛЗ становила 8 256,60 грн.

ЛЗ групи L03A X18 – Криданімод представлено препаратом вітчизняного виробництва Оверін, розчин д/ін. 250 мг/2 мл по 2 мл № 5 в амп. (виробник ПрАТ «Лекхім-Харків»). Його пропонувала 121 аптека або 38,5% від їх загальної кількості. При цьому його мінімальна РЦ становила 842,87 грн, максимальна – 1 248,70 грн, а Сліq – 0,48, що свідчить про високий рівень конкуренції.

На завершальному етапі дослідження ми вивчали показник економічної доступності (Іав) імуностимуляторів, для яких була наявна інформація про величину DDD [14] (табл. 5).

Таблиця 5

Показник економічної доступності (Іав) імуностимуляторів за мінімальною та максимальною вартістю DDD

ТН ЛЗ, виробник	Вартість DDD за РЦ, грн		Іав, %	
	min	max	min	max
<i>Інтерферон альфа-2b (DDD – 2 млн. МО)</i>				
Альфарекін ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у фл., ТОВ Валартин Фарма / ТОВ «НВК “Інтерфарм-біотек”», Україна	160,13	195,23	54,24	67,02
Альфарекін інтерферон альфа-2в ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у фл., ТОВ «НВК “Інтерфармбіотек”», Україна	173,79	179,00	59,67	61,45
Лаферобіон ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у фл., ТОВ «ФЗ “БІОФАРМА”», Україна	66,07		22,68	
Альфарекін ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у фл., ТОВ «НВК “Інтерфарм-біотек”», Україна	207,05	253,53	71,08	87,03
Лаферобіон ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у фл., ТОВ «ФЗ “БІОФАРМА”», Україна	81,41	104,40	27,95	35,84
Лаферон-Фармбіотек ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у фл., ТОВ «НВК “Інтерфармбіотек”», Україна	75,21	116,68	25,82	40,05
Лаферон-Фармбіотек ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у фл., ТОВ «НВК “Інтерфарм-біотек”», Україна	51,03	69,64	17,52	23,91
<i>Філграстим (DDD – 0,35 мг)</i>				
Грастим розчин д/ін. 0,3 мг/мл по 1 мл МО № 1 у поперед. запов. шпр., Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія	877,58	1026,67	301,26	352,44
Зарсіо розчин д/ін. та інф. 30 млн. ОД (300 мкг) по 0,5 мл МО № 5 у поперед. запов. шпр., Сандоз ГмбХ, Австрія	978,77	1236,67	336,00	424,53
Зарсіо розчин д/ін. та інф. 30 млн. ОД (300 мкг) по 0,5 мл МО № 1 у поперед. запов. шпр., Сандоз ГмбХ, Австрія	975,68		334,94	
Зарсіо розчин д/ін. та інф. 48 млн. ОД (480 мкг) по 0,5 мл № 5 у поперед. запов. шпр., Сандоз ГмбХ, Австрія	763,27	835,92	262,02	286,96
<i>Глатирамеру ацетат (DDD – 20 мг)</i>				
Глатирамеру ацетат-Віста розчин д/ін. 40 мг/мл по 1 мл № 12 у поперед. запов. шпр., Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія	403,75		138,60	
Копаксон 40 розчин д/ін. 40 мг/мл по 1 мл № 12 у поперед. запов. шпр., Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд, Ізраїль	443,55		152,27	
<i>Вакцина BCG (DDD – 1,8 мг)</i>				
Онко БЦЖ 100 порошок д/приг. сусп. д/введ. у сеч. міх. по 100 мг № 1 в амп. з р-ком, «БІОМЕД-ЛЮБЛІН», Польща	148,62		51,02	

Як видно з даних табл. 5, найбільш економічно доступними були ТН інтерферону альфа-2b – їх показник економічної доступності знаходився у межах 17,52–87,03%. Серед них Лаферон-Фармбіотек ліофілізат для р-ну д/ін. по 3 млн. МО № 10 у флаконі (виробник ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек»», Україна) був найбільш економічно доступним за вартістю DDD як за мінімальною (Іав = 17,52%), так і за максимальною РЦ (Іав = 23,91%). Низька економічна доступність була характерна для Альфарекіну ліофілізат для р-ну д/ін. по 1 млн. МО № 10 у фл. (ТОВ «НВК «Інтерфарм-біотек»», Україна) – Іав становив 71,08% та 87,03% за вартістю DDD за мінімальною і максимальною РЦ відповідно.

Зіставлена до ТН Інтерферону альфа-2b економічна доступність була притаманна ТН вакцини BCG (Іав = 51,02%). Досить нижча економічна доступність була характерна двом ТН глатирамеру ацетату (Іав знаходився в межах 138,60–152,27%).

Найменш економічно доступними для пацієнта були ТН філграстиму (Іав = 262,02–424,53%). Серед них економічно доступнішим був ЛЗ Зарсію розчин д/ін. та інф. 48 млн. ОД (480 мкг) по 0,5 мл № 5 у поперед. запов. шпр. (виробник Сандоз ГмБХ, Австрія). Йому притаманний низький показник Іав як за вартістю DDD за мінімальною, так і за максимальною РЦ (262,02% та 286,96% відповідно). При цьому найменш економічно доступною була та сама ТН, але меншої дози – Зарсію розчин д/ін. та інф. 30 млн. ОД (300 мкг) по 0,5 мл МО № 5 у поперед. запов. шпр., Іав якої був у межах 336,00–424,53%.

Висновки

1. Ситуативний аналіз кількості пропозицій та РЦ на імуностимулятори в аптеках м. Львова засвідчив, що залежно від ТН ЛЗ їх пропонували від однієї до 314 аптек обласного центру. Для усіх аналізованих ТН ЛЗ груп L03A A02 – Філграстим та L03A X18 – Криданімод, 85,7% ТН ЛЗ групи L03A B04 – Інтерферон альфа-2b, по 66,7% ТН ЛЗ із груп L03A X29 – Інші препарати та L03A X22** – Ехінацея значення СІІ_q не перевищувало 0,5, що свідчить про високий рівень їх конкуренції на досліджуваному сегменті ринку та відносну економічну доступність цих ЛЗ. Проте для 20,0% досліджуваної номенклатури імуностимуляторів (Ісміжен (Італія), Цитовір-3 (Фінляндія), Імунал (Словенія), Ехінацея композитум С (Німеччина) тощо) спостережено зниження рівня конкуренції та відносної економічної доступності на ринку м. Львова (СІІ_q у межах 0,55–0,91).

2. Дослідження економічної доступності 14 імуностимуляторів на підставі вартості DDD засвідчило, що найбільш економічно доступними були ТН інтерферону альфа-2b (Іав у межах 17,52–87,03%), а також ТН вакцини BCG (Іав = 51,02%). Деяко нижча групова економічна доступність була притаманна двом ТН глатирамеру ацетату (Іав у межах 138,60–152,27%). Найменш економічно доступними для пацієнта були ТН філграстиму (Іав = 262,02–424,53%).

Список використаної літератури

1. Immunostimulants Market to Hit US\$ 186.48 Billion by 2031. Exclusive Report by Growth Plus Reports. – URL: <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/06/15/2688803/0/en/Immunostimulants-Market-to-Hit-US-186-48-Billion-by-2031-Exclusive-Report-by-Growth-Plus-Reports.html>

2. Immunostimulants Market Outlook (2022–2032). – URL: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/immunostimulants-market>

3. Брух М. І., Левицька О. Р., Городецька І. Я. та ін. Імуномодулятори як об'єкти фармацевтичного ринку. Повідомлення І. Аналіз номенклатури імуностимуляторів // Фармац. журн. – 2023. – Т. 78, № 4. – С. 3–13. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.01>

4. Sustainable Development Goals. Targets of Sustainable Development Goal 3 to ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/europe/about-us/our-work/sustainable-development-goals/targets-of-sustainable-development-goal-3>.

5. Furneri G., Santoni L., Ricella C., Prosperini L. Cost-effectiveness analysis of escalating to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy // BMC Health Serv. Res. – 2019. – V. 19 (1). – P. 436. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4264-1>

6. Sussman M., Tao C., Patel P. et al. Cost-utility analyses of targeted immunomodulators in rheumatoid arthritis: systematic review // J. Med. Econ. – 2020. – V. 23 (6). – P. 610–623. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1720219>

7. Gharaibeh M., Bonafede M., McMorro D. et al. Effectiveness and Costs Among Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Targeted Immunomodulators Using Real-World U.S. // Manag. Care Spec. Pharm. – 2020. – V. 26 (8). – P. 1039–1049. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.8.1039>

8. Тихонов О. І., Коваль В. М., Шпичак О. С. та ін. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів імуномодулювальної дії в Україні // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 76–84. – URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/18300/1/142527-327838-1-PB.pdf>

9. Літвінова О. В., Посилкіна О. В. Аналіз доступності терапії розсіяного склерозу імуномодуляторами та імуносупресантами в Україні // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2019. – № 4 (60). – С. 55–63. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.35>

10. Matviychuk M. E., Hromovuk B. P. Research of assortment and price condition of the regional market of antidepressants for treatment of women in prenatal and postnatal periods // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 4. – С. 55–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.05>

11. Наказ МОЗ України 22.07.2009 № 529 (редакція від 30.10.2020) «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1003-09#Text>

12. Розміри мінімальної заробітної плати. – URL: <https://services.dtkr.ua/catalogues/indexes/2>

13. Норма робочого часу в березні 2023 року для п'ятиденного робочого тижня (40 годин\тиждень). – URL: <https://www.kadrovik.ua/novynu/norma-robochogo-chasu-v-berezni-2023-roku>

14. ATC/DDD Index 2023. – URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

References

1. Immunostimulants Market to Hit US\$ 186.48 Billion by 2031. Exclusive Report by Growth Plus Reports. – URL: <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/06/15/2688803/0/en/Immunostimulants-Market-to-Hit-US-186-48-Billion-by-2031-Exclusive-Report-by-Growth-Plus-Reports.html>

2. Immunostimulants Market Outlook (2022–2032). – URL: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/immunostimulants-market>

3. Brukh M. I., Levytska O. R., Horodetska I. Ya. та ін. Імуномодулятори як об'єкти фармацевтичного ринку. Повідомлення І. Аналіз номенклатури імуностимуляторів // Фармац. журн. – 2023. – Т. 78, № 4. – С. 3–13. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.01>

4. Sustainable Development Goals. Targets of Sustainable Development Goal 3 to ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/europe/about-us/our-work/sustainable-development-goals/targets-of-sustainable-development-goal-3>.

5. Furneri G., Santoni L., Ricella C., Prosperini L. Cost-effectiveness analysis of escalating to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy // BMC Health Serv. Res. – 2019. – V. 19 (1). – P. 436. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4264-1>

6. Sussman M., Tao C., Patel P. et al. Cost-utility analyses of targeted immunomodulators in rheumatoid arthritis: systematic review // J. Med. Econ. – 2020. – V. 23 (6). – P. 610–623. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1720219>

7. Gharaibeh M., Bonafede M., McMorro D. et al. Effectiveness and Costs Among Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Targeted Immunomodulators Using Real-World U.S. // Manag. Care Spec. Pharm. – 2020. – V. 26 (8). – P. 1039–1049. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.8.1039>

8. Тьхоньков О. І., Ковал В. М., Шпичак О. С. та ін. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів імуномодулювальної дії в Україні // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4,

№ 4. – S. 76–84. – URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/18300/1/142527-327838-1-PB.pdf>

9. Litvinova O. V., Posylkina O. V. Analiz dostupnosti terapii rozsiianoho sklerozy imunomodulatoramy ta immunosupresantamy v Ukraini // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2019. – № 4 (60). – S. 55–63. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.35>

10. Matviychuk M. E., Hromovyk B. P. Research of assortment and price condition of the regional market of antidepressants for treatment of women in prenatal and postnatal periods // Farmats. zhurn. – 2021. – Т. 76, № 4. – S. 55–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.05>

11. Nakaz MOZ Ukrainy 22.07.2009 № 529 (redaktsiia vid 30.10.2020) «Pro stvorennia formuliarnoi systemy zabezpechennia likarskymy zasobamy zakladiv okhorony zdorovia». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1003-09#Text>

12. Rozmiry minimalnoi zarobitnoi platy. – URL: <https://services.dtkr.ua/catalogues/indexes/2>

13. Norma robochoho chasu v berezni 2023 roku dlia piatydennoho robochoho tyzhnia (40 hodyn\tyzhden). – URL: <https://www.kadrovik.ua/novyny/norma-robochoho-chasu-v-berezni-2023-roku>

14. ATC/DDD Index 2023. – URL: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

Надійшла до редакції 4 серпня 2023 р.

Прийнято до друку 18 вересня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

levytska.oksana@gmail.com

(Левицька О. Р.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.792'857.4.057.03/.04

DOI: 10.32352/0367-3057.5.23.05

Т. С. ТРОФІМОВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-3416-978X>), канд. мед. наук,

А. С. ГОЦУЛЯ ² (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>), д-р фарм. наук

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

² Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

АЛКІЛПОХІДНІ 7'-((3-МЕРКАПТО-4-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)-МЕТИЛ)-3-МЕТИЛКСАНТИНУ: СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, 3-метилксантин, синтез, властивості, докінг

АНОТАЦІЯ

Фармакофорні центри молекули відіграють ключову роль у розумінні взаємодії лікарських засобів з їх мішенями в організмі та у створенні нових біологічно активних сполук. Вони дають змогу розробляти лікарські засоби зі специфічними фармакологічними властивостями та високою селективністю і безпечністю. Фрагменти ксантину або 1,2,4-триазолу в структурі речовини сприяють формуванню фармакофорних центрів та біологічної активності.

Метою роботи був синтез S-алкілпохідних 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину та попереднє встановлення фармакокінетичного профілю методами *in silico*.

Вихідний 3-метилксантин було перетворено у 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантин. Одержаний тіол підлягав S-алкілюванню за участю галогеналканів. Будову та індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Фармакокінетичні параметри речовин на відповідність критеріям лікоподібності було оцінено за допомогою *on-line* платформи SwissADME.

Синтезовані речовини у *in silico* дослідженнях продемонстрували у своїй більшості здатність долати такі фільтри лікоподібності як Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge, що предиктивно визначає позитивний фармакокінетичний профіль досліджених сполук. Одержані значення таких дескрипторів як молекулярна рефракція та загальна площа полярних поверхонь молекул, а також показники ліпофільності лише посилюють висловлену думку.

Синтезовано 10 S-алкілпохідних 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину шляхом структурного перетворення 3-метилксантину з проміжним формуванням фрагмента 1,2,4-триазолу з SH-групою по 3 положенню, за якою було введено алкільні замісники. Здійснено предиктивну оцінку фармакокінетичної складової параметрів лікоподібності, що дало змогу обґрунтувати доцільність подальшого дослідження сполук із метою створення перспективної біологічно активної субстанції.

T. S. TROFIMOVA ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-3416-978X>),

A. S. GOTSULIA ² (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>)

¹ Bogomolets National Medical University

² Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

ALKYL DERIVATIVES OF 7'-((3-MERCAPTO-4-METHYL-1,2,4-TRIAZOL-5-YL)-METHYL)-3-METHYLYXANTHINE: SYNTHESIS AND PROPERTIES

Key words: 1,2,4-triazole, 3-methylxanthine, synthesis, properties, docking

ABSTRACT

The pharmacophore centers of a molecule play a key role in understanding the interaction of drugs with their targets in the body and in the creation of new biologically active compounds. They enable the development of drugs with specific pharmacological properties, high selectivity and safety. Fragments of xanthine

© Т. С. Трофімова, А. С. Гоцуля, 2023

or 1,2,4-triazole in the structure of the substance contribute to the formation of pharmacophore centers and biological activity.

The aim of the study was to synthesize *S*-alkyl derivatives of 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine and to determine the pharmacokinetic profile by *in silico* methods.

The starting 3-methylxanthine was converted to 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine. The resulting thiol was subjected to *S*-alkylation with halogenalkanes. The structure and identity of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry. The pharmacokinetic parameters of the compounds and their compliance with the drug-like criteria were evaluated using the SwissADME on-line platform.

The synthesized substances showed in the *in silico* studies were mostly able to overcome such drug-like filters as Lipinski, Gose, Weber, Egan, and Mugge, which predictively predetermines the positive pharmacokinetic profile of the studied compounds. The obtained values of such descriptors as molecular refraction and total area of polar surfaces of molecules, as well as lipophilicity indicators, only reinforce the above opinion.

10 *S*-alkyl derivatives of 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine were synthesized by the structural transformation of 3-methylxanthine with the intermediate formation of 1,2,4-triazole fragment with a SH-group at position 3, after which alkyl substituents were introduced. Predictive evaluation of the pharmacokinetic component of the drug-like parameters was performed, which allowed to substantiate the feasibility of further study of compounds to create a promising biologically active substance.

Вступ

Гетероциклічні сполуки є важливими складовими багатьох лікарських засобів та біологічно активних сполук. Постійні дослідження у цьому напрямі допомагають відкривати нові можливості для медичної практики та поліпшення якості життя людей, що передбачає підвищення ефективності та оптимізацію лікування, сприяє розробленню нових терапевтичних підходів та доступності ефективних ліків для всіх верств населення [1, 2]. Серед важливих аспектів вибору конкретного гетероциклу для успішного конструювання цільових молекул є попередні успіхи у створенні лікарських засобів з антимікробною, протигрибковою та діуретичною активністю [3–6]. Особливо привабливо в цьому аспекті для хімічної модифікації виглядають похідні ксантину та 1,2,4-триазолу завдяки здатності включатись у важливі біологічні процеси, що дає змогу за їх участю, наприклад, створювати протиракові лікарські засоби (анастрозол, летрозол) [3, 7–9].

В основі таких лікарських засобів як теофілін, доксофілін, амінофілін знаходиться саме ксантин. Висока протигрибкова активність флуконазолу, вориконазолу, равуконазолу зумовлена передусім наявністю в їх структурі 1,2,4-триазолового синтону. Поєднання в межах однієї молекули зазначених структур призвело до одержання біологічно активних речовин з діуретичною, аналгетичною, протизапальною та протигрибковою активністю [10, 11].

Таким чином, одержання нових сполук, які поєднують фрагменти 1,2,4-триазолу та ксантину і дослідження їх властивостей є актуальним напрямом наукової роботи.

Метою роботи був синтез *S*-алкілпохідних 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину та попереднє встановлення фармакокінетичного профілю методами *in silico*.

Матеріали та методи дослідження

Із використанням традиційних методів органічного синтезу було одержано *S*-алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксанти-

ну. Ідентифікацію речовин виконано ^1H ЯМР спектроскопією (спектрометр Varian-Mercury 400, Varian, США) та елементним аналізом (аналізатор Elementar vario EL cube, Elementar Analysensysteme, Німеччина), індивідуальність – методом хромато-мас-спектрометрії (хроматограф Agilent 1260 Infinity HPLC зі спектрометром Agilent 6120, Agilent, Palo Alto, США, метод іонізації – електроспрей). Температуру плавлення встановлювали з використанням Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100, SRS, США.

Вихідний 3-метилксантин (1) було модифіковано шляхом введення в 7 положення залишку *n*-пропілетаноату (2) (рисунк). Далі за участю естерного фрагмента було здійснено гідразиноліз (3). Наступний етап було реалізовано за участю метилізотіоціанату та гідразидної групи проміжного інтермедіату (4). Наступний крок – лужна гетероциклізація (5). Подальший напрямок трансформації був пов'язаний із S-алкілюванням (6.1–6.10) (рисунк).

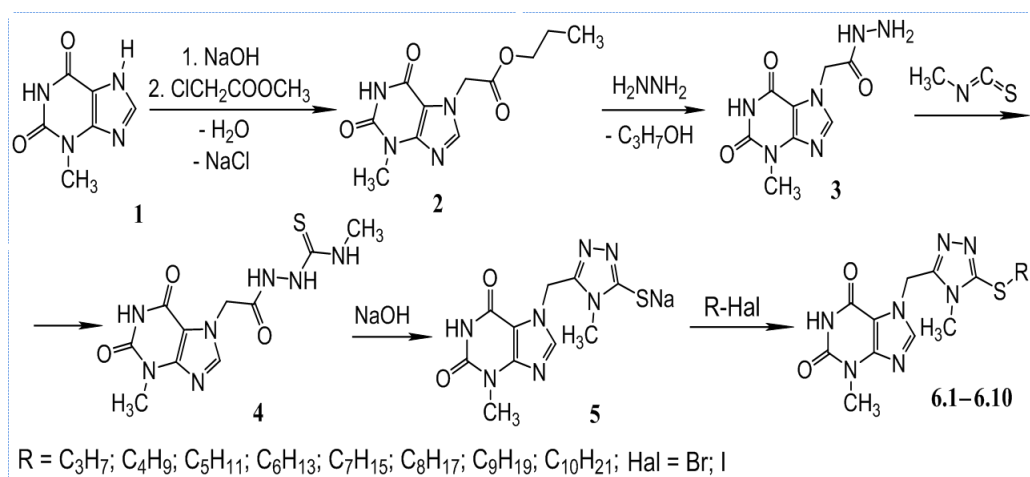


Рис. Схема синтезу цільових продуктів хімічного перетворення

Проп-1-іл-2-(3-метилксантин-7-іл)етаноат (2). До 0,055 моль NaHCO_3 у 150 мл диметилформаміду (ДМФА) додають 0,05 моль 3-метилксантину (1) та нагрівають 10 хв. Потім додають 0,055 моль проп-1-ілхлороетаноату і кип'ятять 2 год. Після охолодження додають рівну кількість води. Залишок розчиняється, потім знову випадає. Осад фільтрують, промивають водою. Кристалізують із суміші вода–1,4-діоксан (1:1). Біла кристалічна речовина, практично нерозчинна у воді, розчинна в етанолі, 1,4-діоксані, ДМФА. Вихід 83%. $T_{\text{пл}} = 247\text{--}248\text{ }^\circ\text{C}$.

Гідразид 2-(3-метилксантин-7-іл)етанової кислоти (3). До нагрітого розчину 0,05 моль естеру 2 у 170 мл етанолу додають 0,5 моль гідразин гідрату. Нагрівають 1 год. Утворений осад фільтрують, промивають водою і сушать. Кристалізують із суміші вода–ДМФА (1:1). Біла аморфна речовина, практично нерозчинна у воді, ацетоні, розчиняється у етанолі, 1,4-діоксані. Вихід 86%. $T_{\text{пл}} = 210\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$.

2-(2-(3-Метилксантин-7-іл)ацетил)-N-метилгідразинкарботіоамід (4). Суміш 0,05 моль гідразиду 3, 150 мл 1,4-діоксану та 60 мл води нагрівають до розчинення. До розчину додають еквівалентну кількість CH_3NCS , кип'ятять 30 хв, охолоджують та додають 100 мл води. Утворений осад фільтрують, промивають водою, пропан-2-олом. Кристалізують із суміші вода–1,4-діоксан (1: 3). Біла криста-

лічна речовина, практично нерозчинна у воді та етанолі, розчинна у 1,4-діоксані. Вихід 74%. $T_{\text{пл}} > 300$ °С.

7-((3-Меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантин (**5**). Суміш 0,01 моль сполуки **4**, 0,01 моль NaOH та 50 мл води кип'ячать 2 год, після охолодження додають до фільтрату 2 мл концентрованої CH_3COOH . Одержаний осад відфільтровують, промивають водою. Кристалізують із ДМФА. Біла кристалічна речовина. Вихід 81%. $T_{\text{пл}} = 298\text{--}300$ °С.

S-алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-3-метилксантину (**6.1–6.10**). До суміші 0,005 моль тіолу **5** та 0,005 моль NaOH у 50 мл пропан-2-олу додають 0,005 моль галогеналкану ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{Hal}$, $n = 1\text{--}10$, Hal = I (**6.1**), Br (**6.2–6.10**)). Нагрівають 2 год, охолоджують, осад промивають водою. Кристалізують із метанолу. Білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні в 1,4-діоксані, розчинні в спиртах при нагріванні та ДМФА.

Використання он-лайн платформи SwissADME дало змогу згенерувати низку фізико-хімічних параметрів (розчинність у воді, молекулярна рефракція і топологічна площа поверхні), показників ліпофільності (iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT), фармакокінетики (абсорція у шлунково-кишковому тракті, подолання епідермального бар'єру та інгібування низки цитохромів).

Результати дослідження та обговорення

Синтезовані *S*-алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину – білі кристалічні речовини, розчинні в спиртах при нагріванні, в ДМФА та диметилсульфоксиді, малорозчинні в 1,4-діоксані, практично нерозчинні у воді.

Спектри ^1H ЯМР демонструють, що протони *S*-алкільних фрагментів (**6.1–6.10**) резонують у сильній частині поля у вигляді сигналів із різноманітною інтенсивністю в області 3,18–0,84 м. ч. Наприклад, сигнали метильних протонів тіометильного фрагмента проявляються у вигляді синглетів при 2,71 м. ч. Більшість мультиплетних сигналів протонів метиленових фрагментів ($\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CH}_3$, $n = 1\text{--}8$) реєструються у більш сильному полі (1,74–1,16 м. ч.). Сигнали протонів метиленового фрагмента, який безпосередньо зв'язаний з Сульфуром ($\text{S-CH}_2\text{-}$), проявляються у вигляді триплету і знаходяться в діапазоні при 3,17–3,11 м. ч. Збільшення довжини *S*-алкільного ланцюга призводить до незначного зміщення сигналів протонів метильної групи у більш інтенсивну область магнітного поля, що відбувається в результаті впливу індуктивного ефекту. Протони метильного замісника триазолового та ксантинового фрагментів проявляються у вигляді синглетів при 3,59–3,58 м. ч. та при 3,35–3,34 м. ч. відповідно. Необхідно також зазначити наявність синглетного сигналу NH-групи ксантинового синтону при 10,49–10,48 м. ч.

У хромато-мас-спектрах реєструються індивідуальні піки квазімолекулярних іонів $[\text{M}+1]$, які мають високу інтенсивність, що підтверджує будову та індивідуальність сполук.

6.1. Вихід = 68%. $T_{\text{пл}} = 161\text{--}163$ °С. ^1H ЯМР, δ (м. ч.): 10,49 (с, 1H, N^1H ксантин), 8,27 (с, 1H, C^8H ксантин), 4,88 (с, 2H, CH_2), 3,59 (с, 3H, N^4CH_3 триазол), 3,34 (с, 3H, N^3CH_3 ксантин), 2,71 (с, 3H, SCH_3). Елементний аналіз $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, %: C 42,99; H 4,26; N 31,90; S 10,43; знайдено, %: C 42,87; H 4,25; N 31,98; S 10,46. ВЕРХ: $m/z = 308$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

6.2. Вихід = 77%. $T_{\text{пл}} = 176\text{--}178$ °С. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1H, N^1H ксантин), 8,27 (с, 1H, C^8H ксантин), 4,88 (с, 2H, CH_2), 3,59 (с, 3H, N^4CH_3 триазол),

3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,17 (кв, $J = 6,3$, 2Н, SCH₂CH₃), 1,35 (т, $J = 11,4$, 3Н, SCH₂CH₃). Елементний аналіз C₁₂H₁₅N₇O₂S, %: С 44,85; Н 4,71; N 30,51; S 9,98; знайдено, %: С 44,97; Н 4,72; N 30,43; S 9,95. ВЕРХ: $m/z = 322$ [M+H⁺].

6.3. Вихід = 69%. T_{пл} = 154–155 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,11 (т, $J = 8,1$, 2Н, SCH₂C₂H₅), 1,74–1,70 (м, 2Н, SCH₂CH₂CH₃), 0,99 (т, $J = 5,3$, 3Н, S(CH₂)₂CH₃). Елементний аналіз C₁₃H₁₇N₇O₂S, %: С 46,56; Н 5,11; N 29,23; S 9,56; знайдено: С 46,43; Н 5,12; N 29,15; S 9,59. ВЕРХ: $m/z = 350$ [M+H⁺].

6.4. Вихід = 63%. T_{пл} = 158–160 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,28 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,58 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,12 (т, $J = 8,3$, 2Н, SCH₂C₃H₇), 1,69–1,65 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₂H₅), 1,47–1,42 (м, 2Н, S(CH₂)₂CH₂CH₃), 0,93 (т, $J = 5,3$, 3Н, S(CH₂)₃CH₃). Елементний аналіз C₁₄H₁₉N₇O₂S, %: С 48,12; Н 5,48; N 28,06; S 9,18; знайдено: С 48,00; Н 5,47; N 28,13; S 9,20. ВЕРХ: $m/z = 350$ [M+H⁺].

6.5. Вихід = 75%. T_{пл} = 144–146 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,13 (т, $J = 7,4$, 2Н, SCH₂C₄H₉), 1,72–1,67 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₃H₇), 1,45–1,36 (м, 4Н, S(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 0,90 (т, $J = 5,6$, 3Н, S(CH₂)₄CH₃). Елементний аналіз C₁₅H₂₁N₇O₂S, %: С 49,57; Н 5,82; N 26,98; S 8,82 знайдено: С 49,69; Н 5,81; N 27,05; S 8,80. ВЕРХ: $m/z = 364$ [M+H⁺].

6.6. Вихід = 67%. T_{пл} = 140–142 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,28 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,58 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,11 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₅H₁₁), 1,68–1,65 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₄H₉), 1,34–1,23 (м, 6Н, S(CH₂)₂(CH₂)₃CH₃), 0,90–0,85 (м, 3Н, S(CH₂)₅CH₃). Елементний аналіз C₁₆H₂₃N₇O₂S, %: С 50,91; Н 6,14; N 25,98; S 8,49; знайдено: С 50,77; Н 6,13; N 26,05; S 8,51. ВЕРХ: $m/z = 378$ [M+H⁺].

6.7. Вихід = 64%. T_{пл} = 126–128 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,58 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,13 (т, $J = 7,8$, 2Н, SCH₂C₆H₁₃), 1,70–1,66 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₅H₁₁), 1,35–1,24 (м, 8Н, S(CH₂)₂(CH₂)₄CH₃), 0,89–0,85 (м, 3Н, S(CH₂)₆CH₃). Елементний аналіз C₁₇H₂₅N₇O₂S, %: С 52,16; Н 6,44; N 25,04; S 8,19; знайдено: С 52,30; Н 6,45; N 24,98; S 8,17. ВЕРХ: $m/z = 392$ [M+H⁺].

6.8. Вихід = 80%. T_{пл} = 137–139 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,29 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,12 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₇H₁₅), 1,71–1,67 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₆H₁₃), 1,38–1,26 (м, 10Н, S(CH₂)₂(CH₂)₅CH₃), 0,92–0,88 (м, 3Н, S(CH₂)₈CH₃). Елементний аналіз C₁₈H₂₇N₇O₂S, %: С 53,31; Н 6,71; N 24,18; S 7,91; знайдено: С 53,18; Н 6,70; N 24,22; S 7,92. ВЕРХ: $m/z = 406$ [M+H⁺].

6.9. Вихід = 69%. T_{пл} = 117–119 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,11 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₈H₁₇), 1,69–1,66 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₇H₁₅), 1,34–1,23 (м, 12Н, S(CH₂)₂(CH₂)₆CH₃), 0,90–0,86 (м, 3Н, S(CH₂)₈CH₃). Елементний аналіз C₁₉H₂₉N₇O₂S, %: С 54,39; Н 6,97; N 23,37; S 7,64; знайдено: С 54,54; Н 6,96; N 23,43; S 7,62. ВЕРХ: $m/z = 420$ [M+H⁺].

6.10. Вихід = 72%. T_{пл} = 124–126 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,28 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,12 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₉H₁₉), 1,69–1,65 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₈H₁₇), 1,36–1,32 (м, 2Н, S(CH₂)₂CH₂C₇H₁₅), 1,25–1,16 (м, 12Н, S(CH₂)₃(CH₂)₆CH₃), 0,88–0,84

(м, 3Н, S(CH₂)₉CH₃). Елементний аналіз C₂₀H₃₁N₇O₂S, %: С 55,40; Н 7,21; N 22,61; S 7,39; знайдено: С 55,54; Н 7,20; N 22,67; S 7,37. ВЕРХ: m/z= 448 [M+H⁺].

Наступним етапом досліджень стало предиктивне визначення загального фармакокінетичного профілю синтезованих сполук, що успішно було реалізовано за допомогою SwissADME *on-line* платформи. Відповідно до одержаних даних, молекулярна рефракція (MP) усіх сполук знаходиться в межах інтервалу 40–130, що відповідає необхідному діапазону. Також усі сполуки відповідають дескриптору топологічної площини полярної поверхні (TPSA), який пов'язаний із подоланням гематоенцефалічного бар'єру – значення в межах від 20 до 130 Å² (таблиця).

Т а б л и ц я

Результати ADME аналізу синтезованих сполук

Показник	Сполука									
	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10
MP	78,19	82,99	87,80	92,61	97,42	102,22	107,03	111,84	116,64	121,45
TPSA, Å ²	128,69									
iLOGP	1,43	1,64	1,93	2,20	2,31	2,67	2,92	3,30	3,26	3,62
XLOGP3	-0,63	-0,27	0,26	0,62	1,16	1,70	2,24	2,78	3,32	3,87
WLOGP	-0,68	-0,29	0,10	0,49	0,88	1,27	1,66	2,05	2,44	2,83
MLOGP	0,47	0,75	1,02	1,28	1,54	1,79	2,03	2,27	2,50	2,73
SILICOS-IT	0,00	0,35	0,71	1,08	1,46	1,84	2,23	2,62	3,02	3,42
Log P _{ов}	0,12	0,44	0,80	1,14	1,47	1,85	2,22	2,61	2,91	3,29
Lipinski	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghose	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Veber	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Egan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muegge	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ШКА	Висока									
Log K _p , см/с	-8,62	-8,45	-8,16	-7,99	-7,69	-7,40	-7,10	-6,80	-6,50	-6,20

Відповідно до одержаних значень середнього арифметичного показників XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT, iLOGP (Log P_{ов}) усі сполуки (6.1–6.10) мають необхідний рівень ліпофільності. Сполуки 6.2–6.8 успішно долають фільтри лікоподібності Ліпінського (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer). Сполука 6.1 не долає Ghose, сполуки 6.9, 6.10 – Veber. Взагалі, всі синтезовані сполуки 6.1–6.10 характеризуються високою вірогідністю шлунково-кишкової адсорбції (ШКА). Проаналізовано параметр log K_p (см/с) з інтервалом значень від -6,20 до -8,62 см/с, що говорить про незначні можливості проникнення даних речовин крізь шкіру (таблиця).

Висновки

1. З використанням традиційних методів органічного синтезу було одержано нові S-алкілпохідні 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину.

2. Будову та чистоту синтезованих сполук доведено елементним аналізом, ¹H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометрією.

3. ADME аналіз синтезованих сполук дає змогу попередньо визначити їх як перспективні речовини для подальших досліджень із метою створення оригінальної біологічно активної субстанції.

Список використаної літератури

1. *Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al.* Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors // *J. Chem.* – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
2. *Othman A. A., Kihel M., Amara S.* 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // *Arab. J. Chem.* – 2019. – V. 12 (7). – P. 1660–1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>
3. *Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al.* Synthesis, physicochemical properties, and diuretic activity of 8-aminosubstituted 7-ethyltheophyllines // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y>
4. *Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al.* Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2021. – N 45 (3). – P. 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
5. *Safonov A.* Method of synthesis novel N⁷-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2020. – V. 44 (2). – P. 242–252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
6. *Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N.* Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2020. – V. 44 (1). – P. 70–88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
7. *Fedotov S. O., Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T.* Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazolo [3,4-f][1,2,4]triazine-3-thiol // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2023. – V. 47 (2). – P. 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>
8. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
9. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, протизапальну та анагетичну дію. Пат. 61715 Україна: МПК (2011.01), C07D 473/00; u201100457. Заявл. 17.01.2011 р.; Опубл. 25.07.2011 р., бюл. № 14.
10. 3-Бензил-7-[(4-феніл-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію. Пат. 117190 Україна: МПК (2006), C07D 473/00, A61P 17/00; u201610914. Заявл. 31.10.2016 р.; Опубл. 26.06.2017 р., бюл. № 12.

References

1. *Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al.* Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors // *J. Chem.* – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
2. *Othman A. A., Kihel M., Amara S.* 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // *Arab. J. Chem.* – 2019. – V. 12 (7). – P. 1660–1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>
3. *Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al.* Synthesis, physicochemical properties, and diuretic activity of 8-aminosubstituted 7-ethyltheophyllines // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y>
4. *Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al.* Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2021. – N 45 (3). – P. 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
5. *Safonov A.* Method of synthesis novel N⁷-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2020. – V. 44 (2). – P. 242–252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
6. *Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N.* Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2020. – V. 44 (1). – P. 70–88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
7. *Fedotov S. O., Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T.* Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazolo [3,4-f][1,2,4]triazine-3-thiol // *J. Fac. Pharm. Ankara.* – 2023. – V. 47 (2). – P. 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>

8. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>

9. Amid 4-fenil-5-(3'-metylsantynil-7')metyl-1,2,4-tryazolil-3-tio-atsetatnoi kysloty, yakyi vyivliaie diuretychnu, protyzapalnu ta analhetychnu dii. Pat. 61715 Ukraina: MPK (2011.01), C07D 473/00; u201100457. Zaiavl. 17.01.2011 r.; Opubl. 25.07.2011 r., biul. № 14.

10. 3-Benzyl-7-[(4-fenil-5-merkpto-1,2,4-tryazol-3-il)metyl]-8-propil-ksantyn, yakyi vyivliaie protyhrybkovu diiu. Pat. 117190 Ukraina: MPK (2006), C07D 473/00, A61P 17/00; u201610914. Zaiavl. 31.10.2016 r.; Opubl. 26.06.2017 r., biul. № 12.

Надійшла до редакції 20 вересня 2023 р.
Прийнято до друку 12 жовтня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

andrey.goculya@gmail.com
(А. С. Гоцуля)

В. О. ШЕВЧЕНКО (<http://orcid.org/0000-0003-3078-1744>), канд. фарм. наук, доцент,
О. С. ШПИЧАК (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>), д-р фарм. наук, проф.,
С. М. РОЛІК-АТІА (<http://orcid.org/0000-0002-0299-5895>), канд. фарм. наук, доцент
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету, м. Харків

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР У ПРОЦЕСІ РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ

Ключові слова: фармацевтична розробка, диклофенак натрію, контроль якості, формуляція, оцінка ризиків

АНОТАЦІЯ

На етапах фармацевтичного розроблення, виробництва та застосування лікарського засобу, включаючи його компоненти, неодмінно певною мірою присутній ризик. Ефективний підхід до управління ризиками для якості в подальшому може гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості в ході фармацевтичного розроблення та його виробництва.

На початку процесу фармацевтичного розроблення виконують загальне оцінювання ризиків і повторюють його в міру надходження інформації та поглиблення знань, оскільки лікарський препарат має бути розроблено таким чином, щоб задовольнити потреби пацієнтів та виконувати передбачувану функцію. Використання наукових знань та методології оцінювання ризиків на стадії фармацевтичного розроблення дає змогу планувати якість препарату та виробничого процесу, що насамперед спрямовано на захист власне самого пацієнта.

Метою роботи є розроблення складу (формуляції) лікарського препарату на основі диклофенаку натрію у вигляді ін'єкційного розчину в концентрації 25 мг/мл з урахування обґрунтованих ризиків.

Об'єктом дослідження є лікарський препарат Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, а також потенційні фактори ризику, які можуть впливати на якість лікарського засобу на етапі розроблення складу препарату.

У роботі використано інформаційний та емпіричний методи дослідження шляхом вивчення, узагальнення та порівняння документальних даних.

На підставі аналізу цільового профілю якості визначено критичні показники якості препарату Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл.

З урахуванням обґрунтованих ризиків здійснено формуляцію лікарського препарату на основі диклофенаку натрію. Обрано цільовий профіль якості, на підставі якого визначено критичні показники якості готового продукту. Обґрунтовано критичні показники якості готового продукту на етапі проведення формуляції. Виконано оцінку ризиків варіабельності формуляції з урахуванням властивостей активного фармацевтичного інгредієнта диклофенаку натрію, а також для всіх допоміжних речовин, які входять до складу лікарського препарату.

V. O. SHEVCHENKO (<http://orcid.org/0000-0003-3078-1744>),

O. S. SHPYCHAK (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>),

S. M. ROLIK-ATTIA (<http://orcid.org/0000-0002-0299-5895>)

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialist, National University of Pharmacy, Kharkiv

RISK ASSESSMENT AS AN IMPORTANT FACTOR IN THE PROCESS DEVELOPING THE COMPOSITION OF THE INJECTION SOLUTION

Key words: pharmaceutical development, diclofenac sodium, quality control, formulation, risk assessment.

ABSTRACT

At the stages of pharmaceutical development, production and use of a medicinal product, including its components, there is necessarily a certain degree of risk. An effective approach to quality risk management can further guarantee the patient high quality of the medicinal product by establishing preventive measures to identify and control possible quality issues during pharmaceutical development and production.

At the beginning of the pharmaceutical development process, a general risk assessment is performed and it is repeated as information and knowledge deepen, because the medicinal product (MP) must be developed in such a way as to satisfy the needs of patients and perform the intended function. The use of scientific knowledge and risk assessment methodology at the FR stage allows planning the quality of the drug and the production process, which is primarily aimed at protecting the patient himself.

The purpose of the work is to develop the composition (formulation) of the drug based on diclofenac sodium in the form of an injection solution at a concentration of 25 mg/ml, taking into account the justified risks.

The object of the study is MP Diclofenac sodium, a solution for injections, as well as potential risk factors that can affect the quality of the medicinal product at the stage of developing the composition of the drug.

The work uses informative and empirical methods of research by studying, summarizing and comparing documentary data.

On the basis of the CPI analysis, the critical quality indicators (CPI) of the drug Diclofenac sodium, solution for injection, 25 mg/ml were determined.

Taking into account the justified risks, the formulation of the drug based on diclofenac sodium was carried out. The target quality profile is selected, on the basis of which the critical quality indicators of the finished product are determined. Grounded critical quality indicators of the finished product at the formulation stage. An assessment of the risks of the variability of the formulation was carried out, taking into account the properties of the active pharmaceutical ingredient diclofenac sodium, as well as for all auxiliary substances included in the composition of the medicinal product.

Вступ

На етапах фармацевтичного розроблення, виробництва та застосування лікарського засобу, включаючи його компоненти, неодмінно певною мірою присутній ризик. Ефективний підхід до управління ризиками для якості в подальшому може гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості в ході фармацевтичного розроблення та його виробництва [1].

Оцінювання ризиків покладено в основу одного з сучасних підходів до фармацевтичної розробки (ФР) лікарських препаратів – «якість шляхом розробки», що зазначений в Настанові СТ-Н МОЗУ 42:3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [2]. Окрім того, ризики також можуть виникати під час опрацювання трансферу в промисловому виробництві та відповідно під час розроблення промислової технології ін'єкційних розчинів передбаченим масштабуванням технологічного процесу, організацією міжопераційного контролю, встановленням

критичних точок технологічного процесу, а також визначенні класів чистоти приміщень для виробництва розчинів і ризиків, зокрема й екологічних [3].

На початку процесу фармацевтичного розроблення виконують загальне оцінювання ризиків і повторюють його в міру надходження інформації та поглиблення знань, оскільки лікарський препарат (ЛП) має бути розроблений таким чином, щоб задовольнити потреби пацієнтів та виконувати передбачувану функцію. Використання наукових знань та методології оцінювання ризиків на стадії ФР дає змогу планувати якість препарату та виробничого процесу, що насамперед спрямовано на захист власне самого пацієнта [4, 5].

Метою роботи було розроблення складу (формуляції) ЛП на основі диклофенаку натрію у вигляді ін'єкційного розчину в концентрації 25 мг/мл з урахування обґрунтованих ризиків.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження, як приклад, є ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, а також потенційні фактори ризику, які можуть впливати на якість лікарського засобу на етапі розроблення складу препарату.

На сьогодні диклофенак натрію включено у «Національний перелік основних лікарських засобів» України у розділі «Лікарські засоби, що застосовуються при наданні екстреної (невідкладної) медичної допомоги» [6], а також у стандартні схеми лікування ревматичних та інших захворювань опорно-рухового апарату, що супроводжуються запаленням і болем [7].

Диклофенак натрію належить до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і має широкий спектр фармакологічних властивостей, що характеризують цю фармакотерапевтичну групу – протизапальну, протиревматичну, анальгезуючу, жарознижуючу та антиагрегаційну [8].

Відповідно до класифікації ВООЗ «Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index» [9], розчин диклофенаку натрію для ін'єкцій включено до групи M01A B05 «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти й споріднені сполуки».

Використаний нами підхід щодо розроблення складу ЛП здійснювали відповідно до останніх нормативних документів ІСН Q8 «Фармацевтична розробка» та гармонізованою з ним Настановою СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 [2], ключовим елементом якої є визначення цільового профілю якості (ЦПЯ). У зв'язку з цим, нами було визначено цільовий профіль якості, який формулює основу для планування складу лікарського засобу (ЛЗ), що наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Цільовий профіль якості продукту Диклофенаку натрію, розчину для ін'єкцій, 25 мг/мл

Елемент ЦПЯ	Ціль	Обґрунтування
1	2	3
Лікарська форма	Розчин для ін'єкцій	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату
Шлях введення	Внутрішньом'язовий	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату
Доза	25 мг диклофенаку натрію в 1 мл розчину	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату
Стабільність	Термін придатності не менше 2 років за температури не вище 25 °С	Відповідність вимог дистрибуції

1	2	3
Показники якості ЛП (критичні)	Фізико-хімічні показники: – опис – прозорість – кольоровість – рН	Вимоги ДФУ, ЄФ, а також інших стандартів якості
	Кількісний вміст: – диклофенак натрію – бензиловий спирт – натрію метабісульфіт	
	Супровідні домішки	
	Об'єм, що витягається	
	Механічні включення (видимі і невидимі частки)	
	Бактеріальні ендотоксини	
	Стерильність	
Система упаковки	Придатна система упаковки для забезпечення цільового терміну зберігання і забезпечення стабільності ін'єкційного розчину під час транспортування	Вимоги до здобуття необхідної дози і стабільності ін'єкційного розчину
Використання	Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату

Результати дослідження та обговорення

На підставі аналізу ЦПЯ визначено критичні показники якості (КПЯ) препарату Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл.

За фізико-хімічними показниками як некритичні визначено показники опис та кольоровість, оскільки вони на пряму не впливають на безпеку і ефективність ЛП та встановлюють прийнятність для пацієнта.

Також не критичними на етапі формуляції можливо визначити такі показники: об'єм, що витягається, механічні включення, бактеріальні ендотоксини, стерильність.

Об'єм, що витягається має бути достатнім для гарантованого витягання номінальної дози. Стосовно механічних домішок у ін'єкційному розчині ступінь тяжкості негативних наслідків в разі попадання чужорідних частинок залежить від розміру механічних частинок, природи та їх кількості. Механічні включення, що знаходяться в ін'єкційному розчині, можуть привести до утворення тромбів, гранул, алергічних реакцій і інших патологічних явищ. Наявність бактеріальних ендотоксинів та не дотриманість стерильності впливають на безпеку пацієнта.

Але критичність цих показників визначається на наступному етапі ФР, а саме під час розроблення технології виготовлення ЛП.

На етапі формуляції до КПЯ можливо віднести рН розчину, оскільки значення рН впливає на стабільність, безпеку і ефективність препарату. Варіабельність кількісного вмісту впливає на безпеку і ефективність для пацієнта. Межа продуктів розкладання активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) має вирішальне значення для безпеки ЛП. Тому наявність супровідних домішок у розчині вище регламентованої межі є КПЯ.

Для вивчення варіабельності формуляції для подальшого дослідження було здійснено оцінювання ризиків. Ця оцінка включала лише можливий вплив розроблення складу ЛП і не враховувала вплив технологічного процесу одержання готової лікарської форми на встановлені КПЯ.

У процесі оцінювання ризиків кількісні чинники було внесено до таблиці і розділені на три категорії (високий, середній і низький). Враховуючи, що склад ЛП, що розробляється, являє собою АФІ диклофенак натрію з певною кількістю допоміжних речовин, тому оцінювання ризиків було здійснено для АФІ диклофенак натрію, а також для всіх допоміжних речовин, які входять до складу ЛП.

В табл. 2 надано первинну оцінку ризиків показників якості АФІ диклофенак натрію, які можуть вплинути на якість готового продукту, а також визначити додавання необхідних допоміжних речовин для одержання стабільного ін'єкційного розчину.

Т а б л и ц я 2

**Первинна оцінка ризиків показників якості субстанції
Диклофенаку натрію на критичні показники якості готового продукту**

Критичні показники якості АФІ	КПЯ готового продукту					
	Прозорість	pH	Кількісний вміст Диклофенаку натрію	Кількісний вміст бензилового спирту	Кількісний вміст натрію метабісульфіту	Супровідні домішки
Опис	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Розчинність	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	<i>Високий</i>	Низький	Низький	Низький
Прозорість розчину	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Оптична густина розчину	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Супровідні домішки	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Високий</i>
Втрата в масі під час висушування	Низький	Низький	<i>Середній</i>	Низький	Низький	Низький
Бактеріальні ендотоксини	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Мікробіологічна чистота	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Кількісний вміст	Низький	Низький	<i>Високий</i>	Низький	Низький	Низький

Зупинимося на обґрунтуванні первинної оцінки ризиків показників якості АФІ Диклофенаку натрію на КПЯ готового продукту. Такі показники якості як опис, прозорість, оптична густина, бактеріальні ендотоксини та стерильність не впливатимуть на КПЯ готового продукту, оскільки їх неможливо корегувати під час проведення формуляції ЛП, вони залежать від якості АФІ. У разі невідповідності цих показників на вхідному контролі субстанції вона бракується.

Показник розчинності АФІ може вплинути на такі показники якості ЛП, як прозорість, pH та кількісний вміст диклофенаку натрію. Тому одним із завдань під час проведення формуляції є одержання розчинної форми диклофенаку натрію, оскільки ця речовина помірно розчинна у воді, що потребує введення додаткових речовин. Наявність супровідних домішок у АФІ може сприяти утворенню супро-

відних домішок у ЛП, тому ризик визнається як високий. Одержання стабільного ЛП та запобігання зростанню супровідних домішок у готовому продукті протягом регламентованого терміну зберігання здійснюють за рахунок додавання стабілізаторів. Уникнення ризику одержання кількісного вмісту диклофенаку натрію у готовому продукті, який не відповідає регламентованим межах, веде до необхідності враховувати фактичний кількісний вміст основної речовини в субстанції. Вміст і однорідність розподілу води в субстанції може впливати на кількість завантаженої субстанції в одержаному розчині. Це, у свою чергу, впливатиме на показник кількісного вмісту АФІ, що може сприяти зниженню терапевтичного ефекту готового продукту, що є не прийнятним для пацієнта.

Аналіз ризиків показників АФІ диклофенаку натрію дає змогу обрати склад допоміжних речовин, які можуть сприяти одержанню стабільного ЛП, який відповідає всім вимогам, які висуваються до ін'єкційних лікарських форм.

Так, низька розчинність диклофенаку натрію у воді створює значні труднощі під час приготування ін'єкційного розчину у необхідній терапевтичній концентрації – 25 мг/мл. Експериментально визначено, що розчинність диклофенаку натрію зростає з підвищенням рН розчину, що свідчить про збільшення розчинності диклофенаку натрію у лужних середовищах. Ці дослідження дали можливість визначити оптимальні межі рН розчину, за яких здійснюється розчинення диклофенаку натрію, що досягається додаванням допоміжної речовини натрію гідроксиду. Кількість натрію гідроксиду розраховували не тільки для одержання необхідних меж рН, а й для зміщення хімічної рівноваги у бік утворення іонізованої форми диклофенаку натрію та запобігання утворення його неіонізованої форми. При цьому рН розчину знаходився в межах 8,0–9,0, а концентрація неіонізованої (нерозчинної) форми диклофенаку натрію за зазначених значеннях рН була мінімальною.

Але виходячи з фармакологічної точки зору, для запобігання негативних наслідків у разі внутрішньомуязового введення сильнолужних розчинів нами використано можливість зниження рН до значень 7,8–8,8 за рахунок введення допоміжних речовин.

Для зниження рН розчину та одночасно для зберігання стабільності АФІ використовували манітол, який є багатоатомним спиртом і сприяє розчинності диклофенаку натрію, крім того, маючи кислотні властивості, сприяє зниженню рН розчину [10].

Метою проведення формуляції є не тільки одержання прозорого розчину малорозчинної субстанції диклофенаку натрію, а й необхідність створення ЛП з урахуванням створення стабільного ЛП із регламентованим терміном зберігання. Одним із прийомів досягнення вказаної мети є вивчення можливості введення до розчину допоміжних речовин, здатних виконувати функції стабілізаторів. Для цього до складу ЛП вводили пропіленгліколь, представника класу двохатомних спиртів, як солюбілізатор, а також спирт бензиловий, який до того ж виступає як консервант для підтримки мікробіологічної стабільності розробленого препарату.

Диклофенак натрію є речовиною, що містить у своїй структурі амінну групу з рухливими атомами водню, тому належить до речовин, що легко окиснюються. У присутності кисню, що міститься в контейнері з розчином над і в розчині та в ході технологічного процесу може відбуватися окиснення цієї групи в АФІ, що може призвести до зміни якості готового продукту. Для стабілізації речовин, що легко окиснюються, до складу розчинів додають прямий антиоксидант метабісульфіт натрію, механізм дії якого полягає у окисненні сірки.

Після визначення потенційного складу ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, здійснено первинну оцінку ризиків варіабельності формуляції та визна-

чено, як кожна з обраних допоміжних речовин може вплинути на якість готового продукту. Результати оцінки ризиків варіабельності формуляції наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Первинна оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показники якості готового продукту	Варіабельність формуляції					
	Натрію гідроксид	Манітол	Пропіленгліколь	Спирт бензиловий	Натрію метабісульфіт	Вода для ін'єкцій
Прозорість	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	Низький	Низький
pH	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	Низький	Низький	Низький	Низький
Кількісний вміст диклофенаку натрію	<i>Середній</i>	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>
Кількісний вміст бензилового спирту	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>	Низький	<i>Середній</i>
Кількісний вміст натрію метабісульфіту	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>
Супровідні домішки	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>	Низький

Обґрунтування первинної оцінки ризиків варіабельності формуляції складається у наступному. Так, на показник прозорості готового продукту впливають гідроксид натрію за рахунок створення оптимальних меж pH розчину, манітол та пропіленгліколь сприяють підвищенню розчинності АФІ диклофенаку натрію, який помірно розчинний у воді. За 20 °С розчинність диклофенаку натрію становить близько 10 мг/мл, а у разі підвищення температури до 80–90 °С збільшується до 25 мг/мл, але після охолодження знову з'являється осад. Тому для одержання прозорого розчину використовували прийоми збільшення розчинності за рахунок використання співрозчинників. На підставі вищевказаного, наявність у розчині натрію гідроксиду, манітолу та пропіленгліколю впливає на прозорість готового продукту. Ризик середній.

На pH розчину впливає гідроксид натрію, який сприяє утворенню розчинної форми АФІ, наявність манітолу в розчині для зниження pH створюють середній ризик варіабельності формуляції.

Кількість завантажених субстанцій з урахуванням вмісту вологи та кількісного вмісту основної речовини може впливати на кількісний вміст диклофенаку натрію, спирту бензилового та натрію метабісульфіту в одержаному розчині, що може негативно вплинути на якість готового продукту. Ризик середній.

Вміст натрію метабісульфіту в розчині запобігає зросту супровідних домішок у готовому продукті за рахунок стабілізації АФІ диклофенаку натрію. Ризик середній. Кількість води для ін'єкцій може впливати на кількісний вміст диклофенаку натрію, бензилового спирту та натрію метабісульфіту, тому ризик середній.

Після експериментальних досліджень проведення формуляції здійснено повторну переоцінку ризиків з обґрунтуванням зниження кожного ризику.

Висновки

1. На етапі проведення формуляції лікарського препарату Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл визначено вплив показників якості активного фармацевтичного інгредієнта на критичні показники якості готового продукту.

2. Аналіз потенційних ризиків, які пов'язані з властивостями та якістю діючої речовини, дав можливість обрати оптимальний склад допоміжних речовин, кількісний вміст яких у готовому продукті визначено експериментально.

3. Здійснено первинну оцінку варіабельності формуляції та визначено потенційні ризики під час її проведення з подальшим зниженням кожного ризику.

Список використаної літератури

1. Ляпунов М., Безугла О., Соловійов О. та ін. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Система стандартизації. Основні положення. – К.: МОЗ України, 2011. – 26 с. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/Настанова-ЛЗ-Управління-ризиками-ICH-Q9.pdf>

2. Ляпунов М., Безугла О., Підпружников Ю. та ін. Настанова СТ-Н МОЗУ 42:3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). – К.: МОЗ України, 2011. – 42 с. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/13.-Настанова-42-3.0-2011Лікарські-засоби.-Фармацевтична-розробка.pdf>

3. Філіпська А. М., Власенко І. О., Гудзь Н. І. Аспекти промислового виробництва концентратів для гемодіалізу // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 41–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.05>

4. Андрукова Л. М., Фетісова О. Г., Якубчук О. М. та ін. Загальне оцінювання ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки лікарської форми очні краплі // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтиці. – 2014. – № 2 (34). – С. 6–9. – URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/4737/1/UEC_2_2014.pdf

5. Якубчук О. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г. та ін. Ідентифікація ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки комбінованих очних крапель для терапії глаукоми // Sci. J. «ScienceRise». – 2015. – № 12/4 (17). – С. 15–20. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-rizikiv-dlya-yakosti-na-etapi-farmatsevtichnoyi-rozrobki-kombinovanih-ochnih-krapel-dlya-terapiyi-glaukomi/viewer>

6. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431 «Про внесення змін до Національного переліку основних лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1431-2021-%D0%BF#Text>

7. Подплетня О. А., Поета О. М., Мамчур В. Й. Порівняльний аналіз імуноотропної, антиоцицептивної та антициклооксигеназної активності індоприлу та натрію диклофенаку // Фармац. журн. – 2011. – № 5. – С. 60–65. – URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/590/556>

8. Шматенко О. П., Прутула Р. Л., Белозьорова О. В. та ін. Щодо сучасної класифікації нестероїдних протизапальних засобів для забезпечення потреб військовослужбовців Збройних Сил України (літогляд) // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 43. – С. 279–289. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvozdz_2015_43_36

9. Компендіум – лікарські препарати. Довідник лікарських засобів в Україні № 1. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>

10. Вівчарик М. М., Льченко О. О., Левченко С. М., Ткачук З. Ю. Комплексоутворення РНК з манітолом, його спектральні характеристики та біологічна активність // Доповіді Національної академії наук України. – 2016. – № 10. – С. 78–83. – URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/125878>

References

1. Liapunov M., Bezuhla O., Soloviov O. et al. Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011. Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9). Systema standartyzatsii. Osnovni polozhennia. – K.: MOZ Ukrainy, 2011. – 26 s. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/Настанова-ЛЗ-Управління-ризиками-ICH-Q9.pdf>

2. Liapunov M., Bezuhla O., Pidpruzhnykov Yu. et al. Nastanova ST-N MOZU 42:3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8). – K., MOZ Ukrainy, 2011. – 42 s. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/13.-Настанова-42-3.0-2011Лікарські-засоби.-Фармацевтична-розробка.pdf>

3. Filipaska A. M., Vlasenko I. O., Hudz N. I. Aspekty promyslovoho vyrobnytstva kontsentrativ dlia hemodializu // Farmats. zhurn. – 2021. – Т. 76, № 3. С. 41–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.05>

4. Andriukova L. M., Fetisova O. H., Yakubchuk O. M. et al. Zahalne otsiniuvannia ryzykiv dlia yakosti na etapi farmatsevtichnoyi rozrobky likarskoi formy ochni krapli // Upravlinnia, ekonomika ta

zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2014. – № 2 (34). – S. 6–9. – URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/4737/1/UEC_2_2014.pdf

5. *Yakubchuk O. M., Rusanova S. V., Fetisova O. H. ta in.* Identyfikatsiia ryzkykiv dlia yakosti na etapi farmatsevtichnoi rozrobky kombinovanykh ochnykh krapel dlia terapii hlaukomy // *Sci. J. «ScienceRise»*. – 2015. – № 12/4 (17). – S. 15–20. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-rizikiv-dlya-yakosti-na-etapi-farmatsevtichnoyi-rozrobki-kombinovanih-ochnih-krapel-dlya-terapiyi-glaukomi/viewer>

6. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 23 hrudnia 2021 r. № 1431 «Pro vnesennia zmin do Natsionalnoho pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1431-2021-%D0%BF#Text>

7. *Podpletnia O. A., Poeta O. M., Mamchur V. Y.* Porivnialnyi analiz imunotropnoi, antynotsytseptyvnoi ta antytsykloo-ksyhenaznoi aktyvnosti indotrylu ta natriiu dyklofenaku // *Farmats. zhurn.* – 2011. – № 5. – S. 60–65. – URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/590/556>

8. *Shmatenko O. P., Prytula R. L., Bielozorova O. V. ta in.* Shchodo suchasnoi klasyfikatsii ne steroidnykh protyzapalnykh zasobiv dlia zabezpechennia potreb viiskovosluzhbovtsiv Zbroinykh Syl Ukrainy (litoqliad) // *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia.* – 2015. – Vyp. 43. – S. 279–289. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvozhd_2015_43_36

9. Kompendium – likarski preparaty. Dovidnyk likarskykh zasobiv v Ukraini № 1. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>

10. *Vivcharyk M. M., Ilchenko O. O., Levchenko S. M., Tkachuk Z. Yu.* Kompleksoutvorennia RNK z manitolom, yoho spektralni kharakterystyky ta biolohichna aktyvnist // *Dopovidi Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy.* – 2016. – № 10. – S. 78–83. – URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/125878>

Надійшла до редакції 8 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 25 вересня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

shpychak.oleg@gmail.com

(Шпичак О. С.)

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.322:582.

DOI: 10.32352/0367-3057.5.23.07

Б. С. ЛЕОНТИЄВ (<https://orcid.org/0000-0002-7801-3886>),

О. П. ХВОРОСТ (<https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>), д-р фарм. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ СЕРІЙ ПЛОДІВ КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ (*VIBURNUM OPULUS* L.)

Ключові слова: калина звичайна, серії плодів, елементний склад

АНОТАЦІЯ

Плоди калини звичайної відомий та популярний засіб народної та наукової медицини. Застосовують як вітамінний, імуностимулювальний, сечогінний, гіпотензивний засіб. Є відомості про застосування продуктів переробки плодів калини у харчовій промисловості. На сьогодні препарату на основі цієї сировини в нашій країні немає. Системного вивчення складу мінеральних сполук плодів калини звичайної різних місць заготівлі в Україні не здійснювали. Особливо це актуально тому, що значний вміст органічних кислот певною мірою зумовлює наявність ряду катіонів.

Мета роботи – визначити елементний склад серій поширеної вітчизняної лікарської рослинної сировини – плодів калини звичайної, що заготовлено в Україні.

У результаті виконаних досліджень методом атомно-абсорбційної спектроскопії із фотографічною реєстрацією результатів з'ясовано, що загалом у сировині виявлено не менше 19 макро-, мікро- та ультрамікроелементів. Встановлено вміст золи загальної у серіях плодів калини звичайної. Він коливався від $0,120 \pm 0,005\%$ (серія 1) до $0,326 \pm 0,010\%$ (серія 6). Для накопичення макроелементів у сировині спостерігається така закономірність: для всіх досліджуваних серій сировини за вмістом домінували калій та кальцій ($K > Ca$). Для решти макроелементів спостерігається значна варіабельність даних. Так, для плодів серій 1 та 5 визначено такий варіант – $P > Mg > Na > Si$, серії 2 – $Mg > Na > P, Si$, серії 3 – $Mg > Na, P > Si$, серії 4 – $Mg > P > Si > Na$, серії 6 – $Na > Mg > P > Si$.

Результати дослідження свідчать, що вміст калію коливається в межах від $986,28 \pm 9,27$ мг/100 г (серія 5) до у півтора рази вищого результату – $1451,38 \pm 15,34$ мг/100 г (серія 5). Окрім калію, в досліджуваних серіях у великій кількості міститься кальцій – його вміст коливається більш ніж удвічі, в межах від $302,29 \pm 3,20$ мг/100 г (серія 2) до $661,30 \pm 3,14$ мг/100 г (серія 4). Окрім калію та кальцію, встановлено досить високий вміст магнію – його вміст коливається від $79,22 \pm 0,96$ мг/100 г (серія 5) до $107,95 \pm 1,27$ мг/100 г (серія 6).

Найвищий вміст фосфору визначено у плодах калини звичайної серії 1 – $125,56 \pm 1,59$ мг/100 г, у решті видів сировини цей показник у 1,3–8 разів нижчий, найнижчий у плодах серії 2 – $15,80 \pm 0,30$ мг/100 г. Найвищий вміст натрію визначено у сировині серії 6 – $144,81 \pm 1,84$ мг/100 г. Водночас плоди калини серії 2 містили майже вп'ятеро менше цього елемента ($30,92 \pm 0,61$ мг/100 г). Плоди серії 6 є лідером із накопичення силіцію порівняно з рештою досліджуваних серій (де вміст цього елемента може бути вп'ятеро нижчий) та містять $74,01 \pm 0,87$ мг/100 г цієї сполуки.

Значний вміст калію (не менше 980 мг/100 г), кальцію (не менше 300 мг/100 г), та магнію (не менше 75 мг/100 г), що відіграють важливу роль у функціонуванні організму людини, підтверджую перспективність урахування елементного складу лікарської рослинної сировини під час створення оригінальних лікарських засобів.

B. S. LEONTIIEV (<https://orcid.org/0000-0002-7801-3886>),

O. P. KHVOROST (<https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF A SERIES OF VIRLAND FRUITS *VIBURNUM OPULUS* L.

Key words: *Viburnum opulus* L., series of fruits, elemental composition

ABSTRACT

Viburnum fruits are a well-known and popular means of folk and scientific medicine. It is used as a vitamin, immunostimulating, diuretic, hypotensive agent. There is information about the use of viburnum fruit processing products in the food industry. Today, there is no drug based on this raw material in our country. A systematic study of the composition of the mineral compounds of viburnum fruits from different harvesting locations in Ukraine was not conducted. This is especially relevant because the significant content of organic acids to a certain extent determines the presence of a number of cations.

The purpose of the work is to determine the elemental composition of the series of common domestic medicinal plant raw materials – *Viburnum* fruits, harvested in Ukraine.

In the results of the research conducted by the method of atomic absorption spectrography with photographic registration of the results, it was found that in total at least 19 macro-, micro- and ultra-microelements were found in the raw materials. The content of total ash in series of viburnum fruits was determined. It ranged from $0.120 \pm 0.005\%$ (series 1) to $0.326 \pm 0.010\%$ (series 6). The following regularity is observed for the accumulation of macroelements in raw materials: for all studied series of raw materials, potassium and calcium dominated in terms of content ($K > Ca$). Significant data variability is observed for the remaining macronutrients. So, for the fruits of series 1 and 5, the following variant is defined – $P > Mg > Na > Si$, series 2 – $Mg > Na > P, Si$, series 3 – $Mg > Na, P > Si$, series 4 – $Mg > P > Si > Na$, series 6 – $Na > Mg > P > Si$.

The results of the study show that the potassium content ranges from 986.28 ± 9.27 mg/100 g (series 5) to one and a half times higher – 1451.38 ± 15.34 mg/100 g (series 5). In addition to potassium, the studied series contain large amounts of calcium – its content fluctuates more than twice, in the range: 302.29 ± 3.20 mg/100 g (series 2) – 661.30 ± 3.14 mg/100 g (series 4). In addition to potassium and calcium, a fairly high content of magnesium was found – its content ranges from 79.22 ± 0.96 mg/100 g (series 5) to 107.95 ± 1.27 mg/100 g (series 6).

The highest content of phosphorus was determined in viburnum fruits of ordinary series 1 – 125.56 ± 1.59 mg/100 g, in the rest of the raw materials this indicator is 1.3–8 times lower, the lowest in fruits of series 2 – 15.80 ± 0.30 mg/100 g. The highest sodium content was determined in the raw materials of series 6 – 144.81 ± 1.84 mg/100 g. At that time, *Viburnum* fruits of series 2 contained almost five times less of this element (30.92 ± 0.61 mg/100 g). The fruits of series 6 are the leader in the accumulation of silicon compared to the rest of the studied series (where the content of this element can be five times lower) and contain 74.01 ± 0.87 mg/100 g of this compound.

A significant content of potassium (at least 980 mg/100 g), calcium (at least 300 mg/100 g), and magnesium (at least 75 mg/100 g), which play an important role in the functioning of the human body, confirms the perspective of taking into account the elemental of the pharmaceutical composition in the creation of original medicinal products.

Вступ

Усі живі та неживі організми – це складні системи, утворені комплексами хімічних елементів, що виконують різноманітні функції та відповідають за функціонування організмів у цілому. Так, наприклад, макроелементи приймають участь у побудові тканин, виконуючи роль пластичного матеріалу, підтримують осмотичний тиск, рН середовища, йонну та кислотно-лужну рівновагу [1].

До складу ферментів, гормонів, вітамінів та інших біологічно активних речовин, що беруть участь у процесах обміну білків, жирів та вуглеводів, росту та розмноження, входять мікроелементи. Для функціонування всіх систем організму необхідно підтримувати оптимальні співвідношення концентрацій біогенних елементів, що забезпечує процес гомеостазу. Якщо цей баланс порушується – може виникнути низка захворювань, зокрема рак, серцево-судинні, цукровий діабет та ін.

Такий макроелемент як калій необхідний для серцевого м'яза, а саме для його скорочувальної діяльності, попередження аритмії, нормалізації артеріального тиску. При нестачі калію порушуються метаболічні процеси в міокарді, виникає електрична нестабільність серцевого м'яза. Дефіцит цього елемента призводить до ризику розвитку серцевої недостатності, інсульту, небезпечних для життя аритмій, порушення серцевого ритму [2, 3].

Кальцій відіграє найважливішу роль у підтриманні здоров'я серця, адже допомагає регулювати серцевиття. Мінерал також використовується людським організмом для того, щоб допомогти м'язам рухатися правильно. Нестача цієї сполуки призводить до погіршення роботи м'язів [3].

Як фізіологічний антагоніст кальцію, магній здатен попереджувати або усувати спазм гладких м'язів, причому магній конкурує з кальцієм на одних і тих самих каналах мембрани м'язових клітин. Цей елемент тісно пов'язаний не тільки з обміном кальцію, але й калію. Сприяючи фіксації калію в клітинах, магній забезпечує нормальне функціонування клітинних мембран і бере участь у підтримці нормальної температури тіла. У 90% хворих, які перенесли інфаркт міокарда, виявляють дефіцит магнію [5].

Різні види лікарської рослинної сировини (ЛРС) можуть бути джерелом мінеральних сполук.

Калина звичайна є розповсюдженим чагарником, що широко трапляється практично по всій території України у дикорослому вигляді, а також легко культивується [6]. Сьогодні виведено низку сортів цього виду рослини [7].

Плоди калини звичайної – відомий та популярний вітамінний, імуностимулювальний, сечогінний, гіпотензивний засіб народної та наукової медицини. Із плодів одержують та досліджують ліпофільні фракції [8, 9], екстракти [10–12] та сік [13]. Останнім часом різнопланово вивчають леткі [14–17] та фенольні [18–21] сполуки цієї сировини. Є відомості про застосування продуктів переробки плодів калини у харчовій промисловості [7, 22–24]. На сьогодні препарату на основі цієї сировини в нашій країні немає.

Є відомості щодо високого вмісту у плодах калію, кальцію, магнію, феруму, мангану, купруму та цинку та про виявлення нікелю, бромю, стронцію та йоду, також пишуть про здатність цієї сировини накопичувати селен [24]. Але системного вивчення складу мінеральних сполук плодів калини звичайної різних місць заготівлі в Україні не здійснювали. Також ми не знайшли у доступній літературі відомостей щодо дослідження макро- та мікроелементів плодів калини за кордоном.

Особливо це актуально тому, що значний вміст органічних кислот певною мірою зумовлює наявність ряду катіонів.

Мета роботи – визначити елементний склад серій поширеної вітчизняної лікарської рослинної сировини – плодів калини звичайної, що заготовлено в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Рослинну сировину заготовлено у фазу масового плодоношення у різних регіонах України у 2020 році (серія 1 – Кіровоградська обл. 48°59'31.2»N 33°16'31.1», серія 2 – Львівська обл. 49°46'06.3»N 24°10'53.3»E, серія 3 – Луганська обл. 49°33'28.1»N 38°26'56.4»E, серія 4 – Харківська обл. 49°58'54.0»N 36°44'46.0»E, серія 5 – Івано-Франківська обл. 48°50'04.2»N 24°41'52.2», серія 6 – Запорізька обл. 47°55'16.5»N 34°53'30.6»E). Для дослідження використовували повітряно сухі плоди калини звичайної (доведення до сипкого стану робили шляхом сушіння у сушарці для фруктів та овочів *GorenjeFDK24DW* за температури 40–50 °C упродовж 120 хв).

Дослідження елементного складу виконували методом атомно-абсорбційної спектроскопії із фотографічною реєстрацією. Дослідження здійснювали на базі НДУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків) [19].

Наважки сировини, попередньо оброблені кислотою сірчаною, обвуглювали за нагрівання у муфельній печі (температура не більш 500 °C). Випарювання зразків робили з кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму (джерело збудження спектрів типу ІВС–28) за сили струму 16 А і експозиції 60 с. Для одержання спектрів та їх реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДЕС-8 із дифракційними ґратами 600 штр/мм. Вимірювання інтенсивності емісійних ліній у спектрах аналізованих і градуєвальних зразків (ГЗ) виконували за допомогою мікрофотометра МФ–1.

Фотографування спектрів здійснювали за таких умов: сила струму дуги змінного струму – 16 А, фаза підпалювання – 60 °C, частота підпалювальних імпульсів – 100 розрядів за секунду, аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини спектрографа – 0,015 мм, експозиція – 60 с. Спектри фотографували в області довжин хвиль 230–330 нм.

Фотопластинки проявляли, сушили, потім фотометрували емісійні лінії (нм) у спектрах випробуваних зразків і ГЗ, а також фон біля них.

Для кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння емісійної лінії та фону ($S = S_{п+ф} - S_{ф}$) для спектрів випробуваних зразків ($S_{ин}$) і ГЗ ($S_{ГЗ}$). Потім будували градуєвальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння емісійної лінії та фону ($S_{ГЗ}$) – логарифм вмісту елемента (С) в ГЗ ($\lg C$), де С виражено у відсотках. За цим графіком знаходили вміст елемента в золі (а), у відсотках.

Вміст елемента у рослинному матеріалі, у відсотках (X), обчислювали за формулою:

$$X = \frac{a \cdot m}{M},$$

де m – маса золи, г;

M – маса сировини, взята для аналізу, г;

a – вміст елемента в золі, %.

Одержані результати обробляли статистично с урахуванням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та обговорення

Після обуглення зразків серій ЛРС встановлено вміст золи загальної. Результати у відсотках наведено на діаграмі (рисунок).

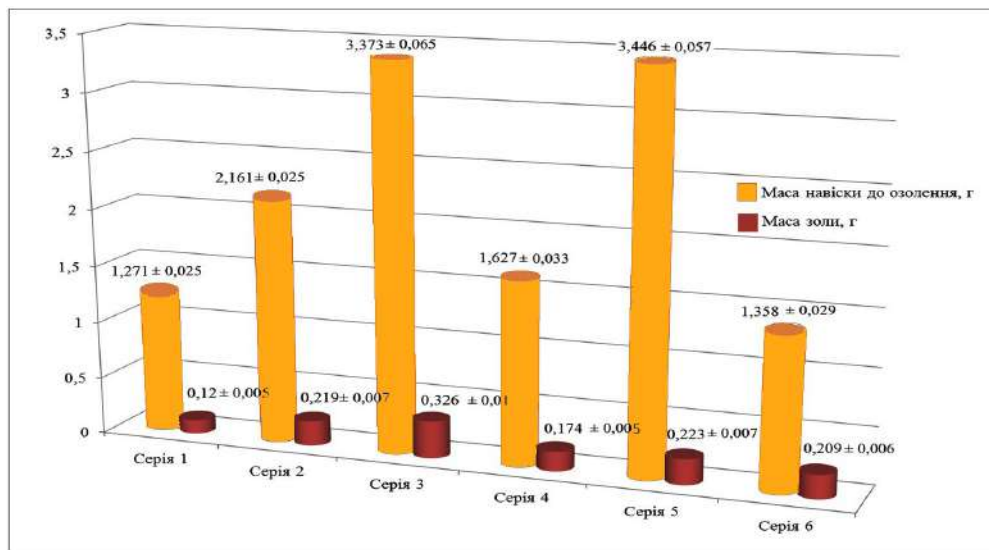


Рис. Вміст золи загальної у досліджуваних серіях сировини (y %, n = 5)

Загалом у сировині було виявлено не менше 19 макро-, мікро- та ультрамікроелементів. До макроелементів, знайдених у досліджуваній сировині, належать К, Са, Si, Mg, Р, Na, Si.

Одержані результати визначення елементного складу досліджуваних видів сировини наведено у таблиці.

Т а б л и ц я

Елементний склад плодів калини звичайної різних серій (n = 5, P ≥ 0,95)

Елемент	Кількісний вміст сполуки у сировині серії (мг/100 г)					
	1	2	3	4	5	6
Ca	433,40 ± 3,17	302,29 ± 3,20	589,87 ± 3,99	661,30 ± 3,14	394,15 ± 3,93	613,55 ± 3,40
K	1451,38 ± 15,34	999,94 ± 17,59	1173,67 ± 15,57	1317,03 ± 9,74	986,28 ± 9,27	1386,89 ± 10,70
Zn	12,07 ± 0,15	3,059 ± 0,08	18,08 ± 0,21	17,08 ± 0,20	10,092 ± 0,19	19,12 ± 0,25
Si	38,17 ± 0,42	15,09 ± 0,31	39,25 ± 0,61	55,16 ± 0,82	32,25 ± 0,62	74,01 ± 0,87
Mg	97,15 ± 1,25	91,26 ± 1,11	98,298 ± 1,27	98,67 ± 1,33	79,22 ± 0,96	107,95 ± 1,27
P	125,56 ± 1,59	15,80 ± 0,30	58,785 ± 0,81	76,98 ± 0,90	98,46 ± 1,11	92,31 ± 1,34
Na	87,29 ± 1,40	30,92 ± 0,61	58,88 ± 0,92	38,32 ± 0,67	53,54 ± 0,92	144,81 ± 1,84
Fe	2,92 ± 0,05	0,51 ± 0,01	2,04 ± 0,04	2,72 ± 0,03	3,12 ± 0,06	4,61 ± 0,09
Al	2,41 ± 0,04	1,22 ± 0,03	1,83 ± 0,03	3,16 ± 0,06	2,04 ± 0,04	3,17 ± 0,04
Mn	0,53 ± 0,02	0,36 ± 0,01	0,93 ± 0,02	1,12 ± 0,03	0,52 ± 0,01	2,14 ± 0,05
Cu	0,49 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,22 ± 0,004	0,42 ± 0,01
Sr	1,14 ± 0,02	1,86 ± 0,03	1,56 ± 0,03	2,22 ± 0,04	1,32 ± 0,02	2,71 ± 0,04
Ni	0,13 ± 0,01	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	0,12 ± 0,01
Mo	0,054 ± 0,002	< 0,034	0,119 ± 0,005	0,114 ± 0,004	0,054 ± 0,001	0,083 ± 0,002
Co	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03
Pb	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03
Cd	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
As	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Hg	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Для накопичення макроелементів у сировині спостерігається така закономірність – для всіх досліджуваних серій сировини за вмістом домінували калій та кальцій ($K > Ca$). Для решти макроелементів спостерігається значна варіабельність даних. Так, для плодів серій 1 та 5 визначено такий варіант – $P > Mg > Na > Si$, серії 2 – $Mg > Na > P, Si$, серії 3 – $Mg > Na, P > Si$, серії 4 – $Mg > P > Si > Na$, серії 6 – $Na > Mg > P > Si$.

Результати дослідження свідчать, що вміст калію коливається в межах від $986,28 \pm 9,27$ мг/100 г (серія 5) до у півтора рази вищого результату – $1451,38 \pm 15,34$ мг/100 г (серія 5).

Окрім калію, в досліджуваних серіях у великій кількості міститься кальцій – його вміст коливається більш ніж удвічі, в межах від $302,29 \pm 3,20$ мг/100 г (серія 2) до $661,30 \pm 3,14$ мг/100 г (серія 4).

Окрім калію та кальцію, встановлено досить високий вміст магнію – його вміст коливається від $79,22 \pm 0,96$ мг/100 г (серія 5) до $107,95 \pm 1,27$ мг/100 г (серія 6).

Найвищий вміст фосфору визначено у плодах калини звичайної серії 1 – $125,56 \pm 1,59$ мг/100 г, у решті видів сировини цей показник у 1,3–8 разів нижчий, найнижчий у плодах серії 2 – $15,80 \pm 0,30$ мг/100 г.

Найвищий вміст натрію визначено у сировині серії 6 – $144,81 \pm 1,84$ мг/100 г. Водночас плоди калини серії 2 містили майже вп'ятеро менше цього елемента ($30,92 \pm 0,61$ мг/100 г).

Плоди серії 6 є лідером із накопичення силіцію порівняно з рештою досліджуваних серій (де вміст цього елемента може бути вп'ятеро нижчий) та містять $74,01 \pm 0,87$ мг/100 г цієї сполуки.

Але вміст мангану, купруму та цинку невисокий порівняно з результатами досліджень Керничної І. З. та Фіри Л. С. [24].

Вміст цинку коливався більш ніж вп'ятеро – від $3,06 \pm 0,08$ мг/100 г у плодах серії 2 до $19,12 \pm 0,25$ мг/100 г у сировині серії 6.

Вміст феруму порівняно із вищезгаданими сполуками значно нижчий та знаходиться у межах від $4,61 \pm 0,09$ мг/100 г (серія 6) до $0,51 \pm 0,01$ мг/100 г (серія 2), коливається у 9 разів.

Вміст алюмінію у серіях плодів калини звичайної не настільки варіабельний, коливається у 2,5 рази – від $3,16 \pm 0,06$ мг/100 г (серія 4), $3,17 \pm 0,04$ мг/100 г (серія 6) до $1,22 \pm 0,03$ мг/100 г (серія 2).

Вміст мангану коливається майже вшестеро – від $2,14 \pm 0,05$ мг/100 г у плодах серії 6 до $0,36 \pm 0,01$ мг/100 г у плодах серії 2.

Більш ніж вдвічі коливається вміст купруму залежно від серії сировини – від $0,49 \pm 0,01$ мг/100 г (серія 1) до $0,22 \pm 0,01$ мг/100 г (серія 2 та 5).

Вміст молібдену коливається від $< 0,03$ мг/100 г (серія 2) до $0,114 \pm 0,004$ мг/100 г (серія 4) та $0,119 \pm 0,005$ мг/100 г (серія 3). Вміст нікелю становить $< 0,03$ мг/100 г у плодах серій 2–5, плоди серії 1 містять $0,13 \pm 0,01$ мг/100 г, а плоди серії 6 – $0,12 \pm 0,01$ мг/100 г. Вміст таких елементів як плумбум та кобальт знаходиться в межах $< 0,03$ мг/100 г, а таких елементів як кадмій, арсен та гідраргірум у межах $< 0,01$ мг/100 г.

Висновки

1. Встановлено вміст золи загальної у серіях плодів калини звичайної. Він коливався від $0,120 \pm 0,005\%$ (серія 1) до $0,326 \pm 0,010\%$ (серія 6).

2. Досліджено елементний склад серій поширеного вітчизняного виду лікарської рослинної сировини – плодів калини звичайної методом атомно-абсорбційної спектрографії із фотографічною реєстрацією результатів.

3. Встановлено наявність у серіях ЛРС не менш 19 макро-, мікро- та ультрамікроелементів. Характерний значний вміст калію (не менше 980 мг/100 г), кальцію (не менше 300 мг/100 г), та магнію (не менше 75 мг/100 г), що відіграють важливу роль у функціонуванні організму людини. Перспективно урахувати елементний склад плодів калини звичайної під час одержання настойки або густого екстракту для лікування серцево-судинних захворювань.

Список використаної літератури

1. Soetan K. O., Olaiya C. O., Oyewole O. E. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review // African J. Food Sci. – 2010. – V. 4, N 5. – P. 200–222.

2. Al-Fartusie F. S., Mohssan S. N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body // IndianJournalofAdvancesinChemicalScience. – 2017. – V. 5, N 3. – P. 127–136. <https://doi.org/10.22607/IJACS.2017.503003>

3. Chellan P., Sadler P. J. The elements of life and medicines // Philosophical transactions. Series A. Mathematical, physical and engineering sciences. – 2015. – V. 373, Iss. 2037. – Art. 20140182. <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0182>

4. Lingamaneni P., Kiran K. K., Chitturi R. T. et al. A review on role of essential trace elements in health and disease // J. Dr NTR University of Health Sciences. – 2015. – V. 4, N 2. – P. 75–85. <https://doi.org/10.4103/2277-8632.158577>

5. Geiger H., Wanner C. Magnesium in disease // Clin. Kidney J. – 2012. – V. 5, Iss. 1. – P. 25–38. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr165>

6. Кислюк В. О., Кислюк В. В., Гриник О. М., Гриник Г. Г. Вегетативне розмноження калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) // Науковий вісн. НЛТУ України. – 2017. – № 27 (1). – С. 38–43. <https://doi.org/10.15421/40270108>. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnlту_2017_27.1_10

7. Москалець В. В., Москалець Т. З., Барат Ю. М. та ін. Оцінка нових селекційних форм калини звичайної за екологічними і господарсько цінними ознаками // Наукові горизонти. – 2020. – № 8 (93). – С. 125–132.

8. Dienaitė L., Baranauskienė B., Venskutonis P. R. Lipophilic extracts isolated from European cranberry bush (*Viburnum opulus*) and sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) berry pomace by supercritical CO₂ – Promising bioactive ingredients for foods and nutraceuticals // Food Chem. – 2021. – V. 348. – Art. 129047. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129047>

9. Dienaitė L., Pukalskienė M., Pereira C. V. et al. Supercritical carbon dioxide and pressurized liquid extraction of valuable ingredients from *Viburnum opulus* pomace and berries and evaluation of product characteristics // The Journal of Supercritical Fluids. – 2017. – V. 122. – P. 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2016.12.008>

10. Bujor A., Miron A., Luca S. V. et al. Metabolite profiling, arginase inhibition and vasorelaxant activity of *Cornus mas*, *Sorbus aucuparia* and *Viburnum opulus* fruit extracts // Food Chem. Toxicol. – 2019. – V. 133. – Art. 110764. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110764>

11. Sariözkan S., Türk G., Eken A. et al. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruit extract alleviates testis and sperm damages induced by taxane-based chemotherapeutics // Biomed. Pharmacother. – 2017. – V. 95. – P. 1284–1294. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.057>

12. Yel B. O., Cam M. E., Yuksel M., Karakoyun B. Protective and Ameliorative Effects of Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Fruit Extract on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats // Acta Physiol. – 2018. – V. 225. – P. 24–24.

13. Ceylan D., Aksoy A., Ertekin T. et al. The effects of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on experimentally induced Ehrlich ascites tumor in mice // J. Cancer Res. Ther. – 2018. – V. 14, N 2. – P. 314–320. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.181173>

14. Kraujalytė V., Leitner E., Venskutonis E. R. Chemical and sensory characterisation of aroma of *Viburnum opulus* fruits by solid phase microextraction-gas chromatography – olfactometry // Food Chem. – 2012. – V. 132 (2). – P. 717–723. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.007>

15. Sonmezdag A. S., Sevindik O., Kelebek H., Selli S. Identification of aroma compounds of *Viburnum opulus* L. juice using the purge and trap technique // J. Biotechnol. – 2017. – V. 256. – P. S26. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.06.640>
16. Yilmaztekin M., Sislioglu K. Changes in Volatile Compounds and Some Physicochemical Properties of European Cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) During Ripening Through Traditional Fermentation // J. Food Sci. – 2015. – V. 80 (4). – P. 687–694. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12836>
17. Zarifikhosroshahi M., Murathan Z. T., Kafkas E., Okatan V. Variation in volatile and fatty acid contents among *Viburnum opulus* L. Fruits growing different locations // Scientia Horticulturae. – 2020. – V. 264. – Art. 109160. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.109160>
18. Golawska S., Lukasik I., Chojnacki A. A., Chrzanowski G. Flavonoids and Phenolic Acids Content in Cultivation and Wild Collection of European Cranberry Bush *Viburnum opulus* L. // *Molecules*. – 2023. – V. 28, Iss. 5. – P. 2285. <https://doi.org/10.3390/molecules28052285>
19. Karaçelik A. A., Küçük M., İskefiyeli Z. et al. Antioxidant components of *Viburnum opulus* L. determined by on-line HPLC-UV-ABTS radical scavenging and LC-UV-ESI-MS methods // Food Chem. – 2015. – V. 175. – P. 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.085>
20. Ozkan G., Stübler A. S., Aganovic K. et al. Retention of polyphenols and vitamin C in cranberrybush purée (*Viburnum opulus*) by means of non-thermal treatments // Food Chem. – 2021. – V. 360. – Art. 129918. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129918>
21. Zakłos-Szyda M., Kowalska-Baron A., Pietrzyk N. Evaluation of *Viburnum opulus* L. Fruit Phenolics Cytoprotective Potential on Insulinoma MIN6 Cells Relevant for Diabetes Mellitus and Obesity // *Antioxidants*. – 2020. – V. 9, Iss.5. – P. 433. <https://doi.org/10.3390/antiox9050433>
22. Соловей О. С., Коваль М. О., Шутюк В. В. Перспективи використання плодів калини в харчовій промисловості // Мат. 85 Ювіл. міжнар. наук. конф. молод. учен., аспір. і студ. «Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у XXI столітті», присвяченої 135-річчю НУХТ, 11–12 квітня 2019 р. – К.: НУХТ, 2019. – Ч. 1. – С. 330.
23. Seker I. T., Ertop M. H., Hayta M. Physicochemical and bioactive properties of cakes incorporated with gilaburu fruit (*Viburnum opulus*) pomace // Quality Assurance and Safety of Crops & Foods. – 2016. – V. 8 (2). – P. 261–266. <https://doi.org/10.3920/QAS2014.0542>
24. Кернична І. З., Фіра Л. С. Макро- та мікроелементний склад різних органів калини звичайної // Мед. хімія. – 2005. – № 2. – С. 82–86.

References

1. Soetan K. O., Olaiya C. O., Oyewole O. E. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review // African J. Food Sci. – 2010. – V. 4, N 5. – P. 200–222.
2. Al-Fartusie F. S., Mohssan S. N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body // IndianJournalofAdvancesinChemicalScience. – 2017. – V. 5, N 3. – P. 127–136. <https://doi.org/10.22607/IJACS.2017.503003>
3. Chellan P., Sadler P. J. The elements of life and medicines // Philosophical transactions. Series A. Mathematical, physical and engineering sciences. – 2015. – V. 373, Iss. 2037. – Art. 20140182. <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0182>
4. Lingamaneni P., Kiran K. K., Chitturi R. T. et al. A review on role of essential trace elements in health and disease // J. Dr NTR University of Health Sciences. – 2015. – V. 4, N 2. – P. 75–85. <https://doi.org/10.4103/2277-8632.158577>
5. Geiger H., Wanner C. Magnesium in disease // Clin. Kidney J. – 2012. – V. 5, Iss. 1. – P. 25–38. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr165>
6. Kysliuk V. O., Kysliuk V. V., Hrynyk O. M., Hrynyk H. H. Vchetatyvne rozmnozhennia kalyny zvychainoi (*Viburnum opulus* L.) // Naukovyi visn. NLTU Ukrainy. – 2017. – № 27 (1). – С. 38–43. <https://doi.org/10.15421/40270108>. – Rezhym dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnlntu_2017_27.1_10
7. Moskalets V. V., Moskalets T. Z., Barat Yu. M. ta in. Otsinka novykh selektsiinykh form kalyny zvychainoi za ekolohichnymy i hospodarsko tsinnymy oznakamy // Naukovi horizonty. – 2020. – № 8 (93). – С. 125–132.
8. Dienaitė L., Barauskienė B., Venskutonis P. R. Lipophilic extracts isolated from European cranberry bush (*Viburnum opulus*) and sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) berry pomace by supercritical CO₂ – Promising bioactive ingredients for foods and nutraceuticals // Food Chem. – 2021. – V. 348. – Art. 129047. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129047>
9. Dienaitė L., Pukalskienė M., Pereira C. V. et al. Supercritical carbon dioxide and pressurized liquid extraction of valuable ingredients from *Viburnum opulus* pomace and berries and evaluation of product

characteristics // The Journal of Supercritical Fluids. – 2017. – V. 122. – P. 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2016.12.008>

10. Bujor A., Miron A., Luca S. V. et al. Metabolite profiling, arginase inhibition and vasorelaxant activity of *Cornus mas*, *Sorbus aucuparia* and *Viburnum opulus* fruit extracts // Food Chem. Toxicol. – 2019. – V. 133. – Art. 110764. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110764>

11. Sariözkan S., Türk G., Eken A. et al. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruit extract alleviates testis and sperm damages induced by taxane-based chemotherapeutics // Biomed. Pharmacother. – 2017. – V. 95. – P. 1284–1294. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.057>

12. Yel B. O., Cam M. E., Yuksel M., Karakoyun B. Protective and Ameliorative Effects of Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Fruit Extract on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats // Acta Physiol. – 2018. – V. 225. – P. 24–24.

13. Ceylan D., Aksoy A., Ertekin T. et al. The effects of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on experimentally induced Ehrlich ascites tumor in mice // J. Cancer Res. Ther. – 2018. – V. 14, N 2. – P. 314–320. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.181173>

14. Kraujalytė V., Leitner E., Venskutonis E. R. Chemical and sensory characterisation of aroma of *Viburnum opulus* fruits by solid phase microextraction-gas chromatography – olfactometry // Food Chem. – 2012. – V. 132 (2). – P. 717–723. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.007>

15. Sonmezdag A. S., Sevindik O., Kelebek H., Selli S. Identification of aroma compounds of *Viburnum opulus* L. juice using the purge and trap technique // J. Biotechnol. – 2017. – V. 256. – P. S26. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.06.640>

16. Yilmaztekin M., Sislioglu K. Changes in Volatile Compounds and Some Physicochemical Properties of European Cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) During Ripening Through Traditional Fermentation // J. Food Sci. – 2015. – V. 80 (4). – P. 687–694. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12836>

17. Zarifkhosroshahi M., Murathan Z. T., Kafkas E., Okatan V. Variation in volatile and fatty acid contents among *Viburnum opulus* L. Fruits growing different locations // Scientia Horticulturae. – 2020. – V. 264. – Art. 109160. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.109160>

18. Goławska S., Lukasik I., Chojnacki A. A., Chrzanowski G. Flavonoids and Phenolic Acids Content in Cultivation and Wild Collection of European Cranberry Bush *Viburnum opulus* L. // Molecules. – 2023. – V. 28, Iss. 5. – P. 2285. <https://doi.org/10.3390/molecules28052285>

19. Karaçelik A. A., Küçük M., İskefiyeli Z. et al. Antioxidant components of *Viburnum opulus* L. determined by on-line HPLC-UV-ABTS radical scavenging and LC-UV-ESI-MS methods // Food Chem. – 2015. – V. 175. – P. 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.085>

20. Ozkan G., Stübler A. S., Aganovic K. et al. Retention of polyphenols and vitamin C in cranberrybush purée (*Viburnum opulus*) by means of non-thermal treatments // Food Chem. – 2021. – V. 360. – Art. 129918. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129918>

21. Zaklos-Szyda M., Kowalska-Baron A., Pietrzyk N. Evaluation of *Viburnum opulus* L. Fruit Phenolics Cytoprotective Potential on Insulinoma MIN6 Cells Relevant for Diabetes Mellitus and Obesity // Antioxidants. – 2020. – V. 9, Iss.5. – P. 433. <https://doi.org/10.3390/antiox9050433>

22. Solovei O. S., Koval M. O., Shutiuk V. V. Perspektyvy vykorystannia plodiv kalyny v kharchovii promyslovosti // Mat. 85 Yuvil. mizhnar. nauk. konf. molod. uchen., aspir. i stud. «Naukovi zdobutky molodi – vyrishenniu problem kharchuvannia liudstva u XXI stolitti», prysviachenoi 135-richchii NUKhT, 11–12 kvitnia 2019 r. – K.: NUKhT, 2019. – Ch. 1. – S. 330.

23. Seker I. T., Ertop M. H., Hayta M. Physicochemical and bioactive properties of cakes incorporated with gilaburu fruit (*Viburnum opulus*) pomace // Quality Assurance and Safety of Crops & Foods. – 2016. – V. 8 (2). – P. 261–266. <https://doi.org/10.3920/QAS2014.0542>

24. Kernychna I. Z., Fira L. S. Makro- ta mikroelementnyi sklad riznykh orhaniv kalyny zvychainoi // Med. khimiia. – 2005. – № 2. – S. 82–86.

Надійшла до редакції 5 жовтня 2023 р.

Прийнято до друку 20 жовтня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

khvorost09101960@gmail.com

(Хворост О.П.)

С. І. СТЕПАНОВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>), канд. фарм. наук, доцент,
С. Ю. ШТРИГОЛЬ ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>), д-р мед. наук, проф.,
О. В. ТОВЧИГА ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>), д-р фарм. наук, доцент,
О. В. ДЕМЕШКО ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-3626-3633>), канд. фарм. наук, доцент

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків

² Гданський медичний університет, Республіка Польща

³ Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕРБЕНИ ЛІКАРСЬКОЇ (*VERBENA OFFICINALIS* L.) У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ (огляд літератури)

Ключові слова: *Verbena officinalis* L., біологічно активні речовини, дихальна система, фітотерапія

АНОТАЦІЯ

У фармакотерапії захворювань дихальної системи привертає увагу фітотерапія через високий профілактичний і лікувальний потенціал біологічно активних речовин лікарських рослин. Водночас залишається необхідним доведення ефективності та безпечності засобів рослинного походження. Тому здійснюють наукові дослідження відомих у народі лікарських рослин, до яких належить і вербена лікарська (*Verbena officinalis* L.) родини Вербенові (*Verbenaceae*).

Метою роботи є аналіз верифікованих даних щодо хімічного складу вербени трави, результатів її фармакологічних і токсикологічних досліджень, спрямованих на визначення ефективності та безпечності у разі лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів.

Здійснено пошук доказової інформації зі застосуванням інтернет-ресурсів, виконано порівняльний аналіз, систематизацію та узагальнення даних.

Основними групами вторинних метаболітів, що визначають профіль біологічної активності вербени трави, є іридоїдні глікозиди (вербеналін, аукубін та гастатозид), а також фенілпропаноїдні глікозиди (вербаскозид, ізвербаскозид та суковозид). Доведено антибактеріальну та протигрибкову активність низки екстрактів вербени лікарської щодо клінічно значущих штамів бактерій та грибів. Протизапальну дію різних екстрактів трави *V. officinalis* встановлено на моделях карагенінового та формалінового набряків. Методами *in vitro* доведено антиоксидантний ефект різних фракцій трави *V. officinalis*, важливий при захворюваннях, до патогенезу яких залучений окиснювальний стрес. У клінічних дослідженнях підтверджено протизапальну та антибактеріальну активність відвару трави *V. officinalis* при місцевому застосуванні у разі хронічного гінгівіту. Обґрунтовано доцільність застосування вербаскозиду для підвищення бар'єрних функцій слизової оболонки рота, сприяння епітелізації, зменшення болю та інших ознак запалення при оральному мукозиті на тлі хіміотерапії пухлин. Токсикологічні дослідження свідчать, що різні екстракти трави вербени лікарської належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних речовин за перорального застосування.

Отже, такі ефекти вербени лікарської трави як протимікробний, протизапальний та антиоксидантний, а також високий рівень безпечності обґрунтовують перспективність застосування цієї лікарської рослинної сировини у лікуванні захворювань дихальної системи.

S. I. STEPANOVA ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
S. Yu. SHTRYGOL' ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>),
O. V. TOVCHIGA ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>),
O. V. DEMESHKO¹ (<http://orcid.org/0000-0002-3626-3633>)

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv

² Medical University of Gdansk, Republic of Poland,

³ Shevchenko National University «Chernihiv Collegium»

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF VERVAIN (*VERBENA OFFICINALIS* L.) USING IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY SYSTEM DISEASES (literature review)

Key words: *Verbena officinalis* L., biologically active substances, respiratory system, phytotherapy

ABSTRACT

In the pharmacotherapy of the respiratory system diseases, phytotherapy attracts attention due to the high preventive and therapeutic potential of biologically active substances of medicinal plants. At the same time, verification of the effectiveness and safety of herbal drugs is necessary. That is why scientific research of folk medicine plants including common verbena (*Verbena officinalis* L.) of the Verbenaceae family has been carried out.

The aim of the work is the analysis of verified data on the chemical composition of the herb verbena, the results of pharmacological and toxicological studies directed at determining the effectiveness and safety in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract.

The search for verified data using Internet resources, comparative analysis, systematization and generalization of data were carried out.

The main secondary metabolites that determine the profile of verbena herb biological activity are iridoid glycosides (verbenalin, aucubine and gastatoside), as well as phenylpropanoid glycosides (verbascoside, isoverbascoside and eukovoside). Thus, the antibacterial and antifungal activity of certain verbena extracts against clinically significant strains of bacteria and fungi has been proven. The anti-inflammatory effect of various extracts of the Verbena herb was established on carrageenan-induced and formalin-induced edema models. The antioxidant effect of certain verbena herb fractions has been proven by *in vitro* methods. It is important at presence of diseases for which oxidative stress is an important pathogenetic factor. The results of clinical studies have confirmed the anti-inflammatory and antibacterial activity of the vervaine herb decoction applied topically in the case of chronic gingivitis. The expediency of verbascoside use for increasing the barrier functions of the oral mucosa, promoting epithelization, reducing pain and other signs of inflammation in oral mucositis against the background of tumour chemotherapy has been substantiated. Toxicological studies have shown that different verbena herb extracts belong to the class of low-toxic or practically non-toxic substances when taken orally.

Thus, the antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant effects of verbena, as well as its high level of safety, substantiate the prospects for the use of this medicinal plant in the treatment of the respiratory system diseases.

Вступ

За даними ВООЗ, респіраторні хвороби входять до десятки основних причин смертності та захворюваності в усьому світі і залишаються ключовою клінічною проблемою охорони здоров'я через їх високу поширеність та несприятливий прогноз. Останнім часом приєднання коронавірусної хвороби (COVID-19) погіршує перебіг захворювань як дихальної системи, так і інших систем організму, тому потребує вдосконалення фармакотерапії [1, 2].

У світі зростає інтерес до фітотерапії через високий профілактичний і лікувальний потенціал біологічно активних речовин (БАР) лікарських рослин. Водночас залишається необхідним доведення ефективності та безпечності засобів рослинного походження. Тому здійснюють доклінічні та клінічні дослідження відомих у народі

лікарських рослин, до яких належить і вербена лікарська (*Verbena officinalis* L.) родини Вербенові (*Verbenaceae*).

V. officinalis має великий природний ареал, поширена в Європі, Америці, Північній і Центральній Африці, Азії, Австралії [3]. В Україні росте по всій території на забур'яненних місцях, узбіччях доріг та на вологих пісках [4]. Сировиною, що використовують як у традиційній медицині, так і в сучасній фітотерапії, є вербени трава – *Verbenae herba* [4–7].

У народній медицині вербену лікарську застосовують при хворобах печінки й селезінки, запаленні жовчного міхура, жовтяниці, розладах травлення: коліках, діареї, дизентерії, болі в шлунку та кишкових гельмінтозах, а також при атеросклерозі, ризику тромбоутворення, для нормалізації обміну речовин. Її галенові препарати ефективні у разі виснаження організму, анемії, фурункулах та висипах на шкірі та дисменореї [4, 8–10].

Траву вербени застосовують як протимікробний, секретолітичний та відхаркувальний засіб для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, головним чином при запаленні горла та пазух носа, а також при застуді, синуситі, бронхіті, астмі та кашлюку. Екстракти трави *V. officinalis* рекомендують при гарячці, що супроводжує застуду, а також як допоміжний засіб під час лікування малярії та ревматизму. Відомо, що екстракти листя *V. officinalis* чинять сечогінну дію та використовують при сечокам'яній хворобі та інфекціях сечовивідних шляхів, а також для стимулювання лактації у матерів, що годують. *V. officinalis* застосовують при порушеннях діяльності нервової системи: неврозах інсомнії, стресових станах, підвищеній тривожності, синдромі хронічної втоми [7, 9–12].

Вербени трава з прадавніх часів відома як традиційна лікарська сировина, проте в офіційній європейській медицині з'явилася порівняно недавно. Монографію «Вербени трава» у 2008 р. було включено до 6 видання Європейської фармакопеї (ЄФ) та у 2015 р.– до 2 видання Державної фармакопеї України (ДФУ). Аналогічна монографія також є в Британській, Німецькій, Польській та Китайській фармакопях. *V. officinalis* здавна була відомою лікарською рослиною у США. Її опис міститься у Фармакопеї Американського інституту гомеопатії з 1897 р. [6, 7, 13]. Трава вербени входить до комплексного препарату «Синупрет®», зареєстрованого в Україні, який застосовують при гострих та хронічних запаленнях пазух носа у формі таблеток, крапель та сиропу [14].

Метою роботи є аналіз верифікованих даних щодо хімічного складу вербени трави, результатів фармакологічних і токсикологічних досліджень, спрямованих на визначення ефективності та безпечності у разі лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів.

Матеріали та методи дослідження

Здійснено пошук доказової інформації зі застосуванням інтернет-ресурсів (зокрема бази Medline, WoS, пошук серед джерел із кирилічною графікою), використано методи порівняльного аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

Хімічний склад лікарської рослинної сировини

Трава вербени лікарської має багатий хімічний склад. Сировина, відповідно до вимог ЄФ та ДФУ, стандартизується за вмістом основної діючої речовини – іридоїду вербеналіну (мінімум 1,5% на суху сировину) [5, 6].

Основними групами вторинних метаболітів, що визначають профіль біологічної активності сировини, є іридоїдні глікозиди, включаючи вербеналін (вербеналозид), аукубін (вербенін) та гастатозид, а також фенілпропаноїдні глікозиди, серед яких вербаскозид (актеозид), ізовербаскозид (ізоактеозид) та еуковозид. Максимум накопичення основних біологічно активних речовин спостерігається у фазі цвітіння. Визначено такий максимальний вміст основних сполук у перерахунку на суху сировину: вербеналін (6 196 мг/100 г), вербаскозид (2 264 мг/100 г), гастатозид (582 мг/100 г) та ізовербаскозид (242 мг/100 г) [7, 9, 12].

Окрім іридоїдів, у траві виявлено інші терпеноїди – це монотерпеноїди (цитраль, лімонен, цинеол, карвон), дитерпеноїди (карнозол, карнозна кислота, розманол, ізорозманол), сесквітерпеноїди (оксид каріофілену, α -куркуман) та тритерпенові кислоти (урсолова, 3-епіурсолова, олеанолова, 3-епіолеанолова, 4-епі-барбінервінова, 2,3-дигідроксиурс-12-ен-28-оєва, 3,24-дигідроксиурс-12-ен-28-оєва, 3,24-дигідрокси-олеан-12-ен-28-оєва кислоти). Окрім того, в екстрактах трави вербени виявлено численні флавоноїди, включаючи поширені у рослинному світі кемпферол, лутеолін та апігенін, а також специфічні флавоноїди skutellarєїн та педалітин та їхні похідні. Також заслуговує на увагу наявність фенольних кислот: хлорогенової, ферулової, протокатехової, розмаринової та дикофеїлхіної [7, 9, 15–18].

Метанольні екстракти стебел *V. officinalis* містять стерини: α -ситостерин, β -ситостерин та даукостерол [9, 17].

У траві *V. officinalis* ідентифіковано вуглеводи, такі як галактуронова кислота, арабіноза, галактоза, рамноза, ксилоза, манноза та глюкоза, а також велика кількість мінеральних речовин, насамперед калій, фосфор, кальцій, магній, цинк, ферум, купрум [16–18].

Фармакологічні властивості

Узагальнено дані щодо фармакологічних ефектів, патогенетично важливих за інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів.

Антибактеріальний ефект. Досліджено спектр антибактеріальної активності спиртових екстрактів зі стебел, листя і коренів *V. officinalis* щодо 13 клінічно значущих штамів бактерій (включаючи чотири метицилін-резистентні штами *Staphylococcus aureus* і чотири штами *Salmonella typhi* з множинною лікарською стійкістю). За наявності достовірної антибактеріальної дії щодо цих штамів мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) перебувала в діапазоні 0,02–0,15 мг/мл для всіх екстрактів, більш виразну дію відмічено в екстрактах зі стебел. Штам *Acinetobacter baumannii* ATCC 29213 виявився найчутливішим до дії БАР вербени: МІК для всіх досліджених екстрактів листя, стебел і коренів становила 0,02 мг/мл. Метицилін-стійкі штами *S. aureus* і штами *S. typhi* з множинною лікарською стійкістю також були чутливі до дії екстрактів з МІК у діапазоні 0,2–0,8 мг/мл. Бактерії *Escherichia coli* ATCC 25922 виявилися найменш чутливими до дії екстрактів, МІК у всіх випадках становила 0,15 мг/мл [16].

Антибактеріальну активність сухих екстрактів трави *V. officinalis* у концентраціях 25, 50 і 100 мг/мл вивчено *in vitro* на штаммах *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* і *Bacillus subtilis*. Для екстрактів діаметри зони інгібування перевищували 15 мм для *E. coli*, *P. vulgaris* і *B. subtilis* у концентрації 100 мг/мл, при цьому всі МІК були ≤ 100 мг/мл [19].

Противіробкова активність. Антифунгальні властивості щодо *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium expansum* та *Rhizopus stolonifer* досліджено для хлороформного, метанольного та етилацетатного екстрактів із листя *V. officinalis*, а також фракцій основних груп БАР та індивідуальних сполук, що наявні в складі

екстрактів (лютеолін-7-глюкозид, лютеолін-7-диглюкуронід, апігенін-7-диглюкуронід, хлорогенова кислота та вербаскозид). Жоден із випробуваних екстрактів не виявляв значної активності щодо *A. alternata* та *B. cinerea* (інгібування росту < 10%). Метанольний екстракт виявляв протигрибкову активність щодо *P. expansum* та *R. stolonifer* (пригнічення росту на 33% та 29% відповідно). Ступінь інгібування був вищим для фракції, що містили похідні кавової кислоти (87% – для *P. expansum*, 79% – для *R. stolonifera*). Отже, саме цей екстракт та фракцію розглядають як перспективні щодо протигрибкової активності [20].

Механізми антибактеріальної дії вербаскозиду пов'язують із мембранотропною дією на клітини мікроорганізмів [21]. За поєднаного застосування з вербаскозидом протигрибкова дія амфотерицину В щодо клінічно значущих штамів *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp., *Aspergillus* spp. виявляється у нижчих концентраціях за рахунок посилення деструктивного впливу амфотерицину В на мембрану грибових клітин [22].

Вербаскозид виявив здатність до потенціювання антимікробної активності гентаміцину щодо клінічно значущих штамів *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* [23]. У дослідженні вербаскозид не виявив бактеріостатичної активності, але протидіяв цитостатичному ефекту пневмолізіну, на моделі пневмококової пневмонії у мишей знижував летальність та виявляв захисні властивості щодо стану легенів [24]. У вербаскозиду виявлено також властивості індуктора інтерферону [25].

Механізми окремих видів активності вербаскозиду докладно проаналізовано в ґрунтовному огляді [26] з обґрунтуванням протизапальної дії вербаскозиду при оральному мукозиті на тлі хіміотерапії пухлин.

Протизапальний ефект. Протизапальний ефект різних екстрактів трави *V. officinalis* (метанольного, одержаного зрідженим карбону діоксидом (CO₂) та багатого на флавоноїди, у дозах 100 та 200 мг/кг) встановлено на моделі карагенінового набряку в щурів порівняно з індометацином. Досліджувані екстракти зменшували об'єм набряклої кінцівки на 38% та 34% відповідно. Екстракт, одержаний із використанням CO₂, виявляв найвищу активність, зменшуючи цей показник на 61%. Зважаючи на ризик ульцерогенної дії протизапальних засобів, що пригнічують синтез простагландинів, важливо, що на етаноловій моделі виразки шлунка ці екстракти чинили виразний захисний ефект. Дія залежала від складу БАР екстрактів. Так, метанольний екстракт містить велику кількість вербаскозиду, вербеналіну, гастастозиду, диглюкуронідів лютеоліну та апігеніну, тоді як екстракт, багатий на флавоноїди, – переважно диглюкуроніди лютеоліну та апігеніну, а також вербаскозид. Екстракт, одержаний із використанням CO₂, містить у більшій кількості ліпофільні компоненти, як-от лінолева та ліноленова кислоти. Цей екстракт також чинив ранозагоювальну дію на моделі різаної рани в щурів, що верифіковано гістологічно [27]. Таке поєднання властивостей є цінним.

Взаємозв'язок складу і протизапальної активності на моделі карагенінового набряку ілюструють і результати роботи [15], в якій вивчено три фракції, одержані з надземної частини *V. officinalis* L. послідовно з використанням петролейного ефіру, хлороформу та метанолу. Хлороформна фракція виявилася найактивнішою. З петролейно-ефірної та хлороформної фракцій виділено β -ситостерин, урсолову кислоту, олеанолову кислоту, 3-епіурсолову кислоту, 3-епіолеанолову кислоту та незначні кількості інших тритерпеноїдних похідних урсолової та олеанолової кислот. У метанольній фракції ідентифіковано іридоїдні глікозиди вербеналін та гастастозид, фенілпропанойдний глікозид вербаскозид та β -ситостерол-D-глюкозид [15].

На моделі карагенінового набряку у щурів трави вербени лікарської сухий екстракт (екстрагент – 70% етанол) зменшував об'єм набряклої кінцівки на 33% (5 год дослідю), водний екстракт – на 29%, тоді як референс-препарат диклофенак натрію у стандартній дозі 8 мг/кг зменшував цей показник на 41% [28, 29].

На моделі формалінового запалення у щурів за одноразового внутрішньошлункового введення екстракт трави вербени лікарської (екстрагент – 70% етанол) також виявив значний антиексудативний ефект (32%), який був порівнюваним із таким диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг. Антиексудативна активність водного екстракту була нижчою (21%) [28, 29].

Є дані щодо протизапальної дії БАР вербени за місцевого застосування. Так, у дослідженні [30] вивчено протизапальну дію мазі з додаванням 1–3% сухого екстракту з листя *V. officinalis* (VO-3%) на моделях карагенінового та формалінового набряків. За протизапальною дією VO-3% наближався до 0,5% гелю піроксикаму. Знеболювальну дію мазей зі вмістом екстракту *V. officinalis* понад 2% спостерігали в різні періоди формалінового тесту, за виразністю дії вони поступалися мазі з метилсаліцилатом. Оскільки протизапальні засоби місцевої дії переважно зменшували больові відчуття в пізній фазі тесту, зроблено припущення щодо певного внеску центральних механізмів до знеболювальної дії екстракту [30].

Механізми протизапальної дії вербаскозиду досліджено досить докладно. *In vitro* він протидіє вивільненню гістаміну з опасистих клітин. Крім того, встановлено пригнічення вивільнення арахідонової кислоти та синтезу простагландину E₂, надалі підтверджено інгібування фосфоліпази A₂. Ці ефекти пов'язані з впливом вербаскозиду на транспорт іонів кальцію [31, 32]. Протизапальні властивості цієї речовини також асоційовані зі зниженням утворення супероксидних радикалів та наступним зниженням активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) [33]. *In vitro* підтверджено, що вербаскозид індукує експресію гемоксигенази-1 із подальшим зменшенням синтезу NO за участі iNOS, пригніченням вивільнення білка HMGB1 (що відбувається при некрозі клітин і зумовлює негативні наслідки, наприклад при сепсисі). Останній ефект верифіковано *in vivo* на моделі сепсису, де вербаскозид також підвищував виживаність тварин [34]. Встановлено, що вербаскозид селективно пригнічує фактор транскрипції AP-1 (activator protein 1), що може бути принциповим механізмом впливу на індукцію iNOS в активованих макрофагах [35]. Відмічено, що вербаскозид та його глікозид тейпуліозид є прикладами подвійного впливу на експресію як фактора транскрипції AP-1, так і ядерного транскрипційного фактора NFκB. Як ароматична сполука вербаскозид здатний зв'язуватися з рецептором ароматичних вуглеводнів (Ah-рецептор, AHR) із подальшим пригніченням каскаду прозапальних цитокінів і факторів росту [26, 36].

Зрештою, докладно досліджено протизапальну та імуноотропну дію екстракту всієї рослини *V. officinalis* (екстрагент – 70% етанол), важливу в аспекті протидії патології респіраторної системи. На моделі ураження легенів у мишей, спричиненого вірусом H1N1, екстракт за внутрішньошлункового введення забезпечував нормалізацію гістоструктури легенів, дозрівання та активацію клітин – натуральних кілерів в легенях, а також зменшував рівень прозапальних цитокінів (IL-6, TNF-α and IL-1β) у сироватці крові. Вплив п'яти активних компонентів екстракту на функцію клітин – натуральних кілерів досліджено *in vitro* на культурі відповідних клітин людини, встановлено, що вербеналін значуще підвищує цю функцію. При цьому його дію спрямовано на зменшення часу контакту натуральних кілерів із клітинами, що є їх мішенями. Важливо, що вербеналін не активує проліферацію натуральних кілерів, не спричиняє дегрануляції їх

цитоплазматичних гранул і не змінює експресію цитотоксичних білків. Такі властивості обґрунтовують дієвість компоненту вербени при вірусних пневмоніях [37].

Антиоксидантний ефект

Доведено антиоксидантний ефект екстрактів трави *V. officinalis*, важливий у разі захворювань, патогенез яких ґрунтується на окиснювальному стресі. Результати дослідів із використанням DPPH (2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу) підтвердили високу антиоксидантну активність 50%-го етанольного та водного екстрактів трави вербени. Екстракти також інгібували ксантинооксидазу – ензим, що утворює активні форми кисню. Найбільшу антиоксидантну активність мала фракція, що містила переважно вербаскозид (який, найімовірніше, і опосередковує антиоксидантні властивості) та максимальний вміст серед усіх фракцій лютеолін-7-глюкозиду, 1,5- і 4,5-дикофеїлхіної кислоти, а також ізовербаскозиду [18].

Вербаскозид розглядають як перспективну молекулу з нейропротекторною активністю. Це зумовлено здатністю інгібувати низку ферментів, зокрема MAO-A, та антиоксидантними властивостями. *In vitro* підтверджено пряму антиоксидантну дію вербаскозиду з інактивацією вільних радикалів, а також здатність зменшувати окиснювальний стрес на моделях його індукції в нейронах [38].

У роботі [39] підтверджено значний терапевтичний потенціал *V. officinalis* за результатами комплексного дослідження сумарних метанольної, n-гексанової, етилацетатної та n-бутанольної фракцій цілої рослини. У числі позитивних ефектів значну антиоксидантну дію всіх зазначених фракцій підтверджено чотирма методами *in vitro* та доповнено результатами визначення вмісту поліфенольних сполук та суми флавоноїдів, даними аналізу хімічного складу фракцій вербени методом газової хроматографії/мас-спектрометрії.

Порівняння антиоксидантної активності водно-метанольних та водних витягів із листя *Aloysia citrodora* L. та *Verbena officinalis* L. дало змогу встановити вищу активність водних витягів за більш високого рівня поліфенольних сполук (суми фенольних сполук, флавоноїдів та фенолокіслот). Водночас обґрунтовано високу біологічну активність сировини вербени лікарської [40].

Клінічні дослідження ефективності

У 2016 р. опубліковано результати клінічних досліджень використання відвару трави *V. officinalis* для ополіскування рота при хронічному гінгівіті (подвійне сліпе дослідження в 5 стоматологічних центрах зі залученням 260 пацієнтів). На 14 та 28 день використання відвару підтверджено нормалізацію стану ясен та зменшення кількості зубного нальоту, що вказує на протизапальну та антибактеріальну активність фітопрепарату [7, 41].

У роботі [26] обґрунтовано доцільність застосування вербаскозиду при оральному мукозиті на тлі хіміотерапії пухлин. Розчин, що містить вербаскозид, полівінілпіролідон та натрію гіалуронат, можна успішно використовувати для підвищення бар'єрних функцій слизової оболонки рота, сприяння епітелізації, зменшення болю та інших ознак запалення [26].

У доступних джерелах літератури бракує даних щодо клінічних досліджень препаратів *V. officinalis*. *Verbenae herba* входить до складу комплексного рослинного препарату BNO-101 (Синупрет®). Цей засіб, що містить *Gentianae radix*, *Primulae flos*, *Rumicis herba*, *Sambuci flos* і *Verbenae herba* у співвідношенні 1:3:3:3:3, широко використовують при респіраторних інфекціях. 22 клінічні дослідження цього засобу охопили близько 900 пацієнтів і дали можливість зробити висновки, що BNO-101 у поєднанні зі стандартною антибактеріальною терапією значно зменшує симптоми і ознаки гострого синуситу (доказова база щодо ефективності за хронічних синуситах менша). За вираз-

ністю дії він наближається до N-ацетилцистеїну та амброксолу, а також рослинного препарату Murtol std. за сприятливого співвідношення «ризик/користь», а частота небажаних явищ була однаковою в групі BNO-101 та групі плацебо [42].

Дослідження Синупрету® зі залученням 929 пацієнтів показали його ефективність у разі риносинуситу за оцінкою пацієнтів та лікарів [43].

Токсикологічні дослідження

Гостру токсичність двох сухих екстрактів (екстрагент 80% метанол) вербени листя та вербени коренів визначали на мишах-самках за внутрішньошлункового введення. Встановлено, що LD₅₀ обох екстрактів перевищує 2 000 мг/кг [44]. Отже, вони належить до класу малотоксичних речовин (IV клас токсичності) за перорального застосування [45].

Під час визначення гострої токсичності 70% спиртового та водного екстрактів трави вербени лікарської на мишах-самцях встановлено відсутність загибелі тварин та ознак токсичної дії за внутрішньошлункового введення у дозі 5 000 мг/кг [28, 29]. Отже, екстракти віднесено до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності, LD₅₀ > 5 000 мг/кг) [45].

Для вербеналіну, однієї з основних БАР вербени лікарської, підтверджено відсутність мутагенних властивостей у тесті Еймса на штаммах *Salmonella typhimurium* та *Escherichia coli* з метаболічною активацією та без неї. Здійснюють подальше вивчення токсичності цієї сполуки [46].

Побічна дія та безпечність

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) відносить вербени лікарської траву до категорії «засоби, загальновизнані як безпечні». Переважно вона добре переноситься, але наявні повідомлення про алергічні реакції та побічні ефекти з боку ШКТ [47].

Є дані про застосування вербени в традиційній медицині для стимуляції лактації [47]. Водночас, результати доклінічних досліджень свідчать, що вживання екстракту вербени під час вагітності може призвести до надмірного збільшення маси та аномалій розвитку плода, а саме зменшення окостеніння кісток. У роботі зроблено висновок, що вагітним жінкам слід уникати вживання всіх засобів, що містять вербени траву. Крім того, оскільки невідомий ступінь екскреції БАР рослини у грудне молоко, вживання цих засобів під час лактації не є безпечним [47, 48].

Дослідження показали, що вживання чаю з вербеною під час їжі може гальмувати засвоєння заліза на 59%. Тому особам із анемією або ризиком розвитку залізодефіцитних станів слід уникати прийому засобів, що містять цю рослинну сировину [49].

Вказують, що препарати вербени за рахунок вмісту вітаміну К можуть взаємодіяти з непрямими антикоагулянтами (варфарином), зменшуючи ефективність останніх [50].

У цитованому вище клінічному дослідженні [43] при застосуванні протягом 12 тижнів комплексного екстракту Синупрету®, що містить у складі вербену, у 929 пацієнтів, які страждають на хронічний риносинусит, безпечність та переносимість фітопрепарату була оцінена як добра. Переносимість у групах 240 мг, 480 мг та плацебо оцінювали як «дуже хорошу» або «хорошу» 90%, 89% та 91% дослідників та 87%, 86% та 83% пацієнтів відповідно [43].

Висновки

1. Трава вербени лікарської має багатий склад біологічно активних речовин, серед яких основними вважають іридоїди та фенольні сполуки (фенілпропаноїди, гідроксикоричні кислоти та флавоноїди).

2. Важливі ефекти вербени трави у лікуванні захворювань дихальної системи, а саме протимікробний, протизапальний та антиоксидантний, доведено в експериментальних та клінічних дослідженнях. Встановлено окремі механізми дії індивідуальних біологічно активних речовин. Все це обґрунтовує перспективність застосування цього виду лікарської рослинної сировини.

3. Як свідчать джерела літератури, вербену лікарську у народній медицині застосовують як секретолітичний та відхаркувальний засіб. Але експериментальні та клінічні дослідження цих важливих у лікуванні респіраторних захворювань ефектів не виконували, тому цей напрям досліджень залишається актуальним.

4. Препарати трави вербени лікарської характеризуються високим рівнем безпечності. Водночас монопрепарати з цієї сировини не можна застосовувати в період вагітності та лактації, при залізодефіцитній анемії (через вплив на всмоктування заліза небажано також приймати ці препарати під час їжі) та на тлі прийому непрямих антикоагулянтів.

Список використаної літератури

1. WHO. The top 10 causes of death. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. The global impact of respiratory disease: forum of international respiratory societies, 2 ed. – Sheffield: European respiratory society, 2017. – 42 p. – URL: https://www.firsnet.org/images/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
3. The plant list. A working list of all plant species. – URL: <http://theplantlist.org/tpl1.1/search>
4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А. М. Гродзінський. – К.: Українська Енциклопедія ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.
5. *Verbena herb* // European pharmacopoeia, 11th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2023. – P. 1772–1774.
6. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. – Т. 1. – 1128 с.
7. Kubica P., Szopa A., Dominiak J. et al. *Verbena officinalis* (common vervain) – a review on the investigations of this medicinally important plant species // *Planta Med.* – 2020. – V. 86, N 17. – P. 1241–1257. <https://doi.org/10.1055/a-1232-5758>.
8. Gebeyehu G., Asfaw Z., Enyew A., Raja N. Ethnobotanical study of traditional medicinal plants and their conservation status in MechaWereda, West Gojjam zone of Ethiopia // *Int. J. Pharm. & H. Care. Res.* – 2014. – V. 2, N 3. – P. 137–154.
9. Khan A. W., Khan A. U., Ahmed T. Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative activities of *Verbena officinalis* // *Front Pharmacol.* – 2016. – V. 7. – P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00499>
10. Van Wyk B. E., Wink M. Medicinal Plants of the World: an illustrated scientific Guide to important medicinal Plants and their Uses, 2 ed. – Wallingford: GABI, 2017. – 520 p.
11. Akour A., Kasabri V., Affi F. U., Bulatova N. The use of medicinal herbs in gynecological and pregnancy-related disorders by Jordanian women: a review of folkloric practice vs. evidence-based pharmacology // *Pharm. Biol.* – 2016. – V. 54. – P. 1901–1918. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1113994>
12. Tobyn G., Denham A., Whitelegg M. *Verbena officinalis* / The western herbal tradition: 2000 years of medicinal plant knowledge. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011. – P. 327–336.
13. *Verbena herb* / British Pharmacopoeia. – V. 4. – London: The stationery office, 2022. – P. 524–526.
14. Комpendіум – лікарські препарати: спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних і фармацевтичних вишів. – К.: МОРИОН, 2023. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
15. Deepak M., Handa S. S. Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis* // *Phytother. Res.* – 2000. – V. 14 (6). – P. 463–468. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200009\)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200009)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g)
16. Dildar A., Chaudhary M. A., Raza A. et al. Comparative study of antibacterial activity and mineral contents of various parts of *Verbena officinalis* Linn. // *Asian J. Chem.* – 2012. – V. 24. – P. 68–72.
17. Zhang Y., Jin H., Qin J. Chemical constituents from *Verbena officinalis* // *Chem. Nat. Compd.* – 2011. – V. 47. – P. 319–320. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9920-6>.

18. Rehecho S., Hidalgo O., García-Iñiguez de Cirano M. et al. Chemical composition, mineral content and antioxidant activity of *Verbena officinalis* L. // LWT – Food Sci. Technol. – 2011. – V. 44. – P. 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.11.035>
19. Zhang Z., Pan T. HPLC determination of chlorogenic acid in *Verbena officinalis* L. extract and its in-vitro antibacterial activity // Biomed. Res. – 2017. – V. 28. – P. 3996–4001.
20. Casanova E., García-Mina J. M., Calvo M. I. Antioxidant and antifungal activity of *Verbena officinalis* L. leaves // Plant Foods Hum. Nutr. – 2008. – V. 63. – P. 93–97. <https://doi.org/10.1007/s11130-008-0073-0>
21. Funes L., Laporta O., Cerdán-Calero M., Micol V. Effects of verbascoside, a phenylpropanoid glycoside from lemon verbena, on phospholipid model membranes // Chem. Phys. Lipids. – 2010. – V. 163, N 2. – P. 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.11.004>
22. Ali I., Sharma P., Suri K. A. et al. In vitro antifungal activities of amphotericin B in combination with acteoside, a phenylethanoid glycoside from *Colebrookea oppositifolia* // J. Med. Microbiol. – 2011. – V. 60. – P. 1326–1336. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.031906-0>
23. Bazzaz B. S. F., Khameneh B., Zahedian Ostad M. R., Hosseinzadeh H. In vitro evaluation of antibacterial activity of verbascoside, lemon verbena extract and caffeine in combination with gentamicin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* clinical isolates // Avicenna J. Phytomed. – 2018. – V. 8, N 3. – P. 246–253.
24. Zhao X., Li H., Wang J. et al. Verbascoside alleviates *Pneumococcal pneumonia* by reducing pneumolysin oligomers // Mol. Pharmacol. – 2016. – V. 89, N 3. – P. 376–387. <https://doi.org/10.1124/mol.115.100610>
25. Song X., He J., Xu H. et al. The antiviral effects of acteoside and the underlying IFN- γ -inducing action // Food Funct. – 2016. – V. 7, N 7. – P. 3017–3030. <https://doi.org/10.1039/c6fo00335d>
26. Nigro O., Tuzi A., Tartaro T. et al. Biological effects of verbascoside and its anti-inflammatory activity on oral mucositis: a review of the literature // Anticancer Drugs. – 2020. – V. 31 (1). – P. 1–5. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000818>
27. Speroni E., Cervellati R., Costa S. et al. Effects of differential extraction of *Verbena officinalis* on rat models of inflammation, cicatrization and gastric damage // Planta Medica. – 2007. – V. 73, N 3. – P. 227–235. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967116>
28. Грицик А. П., Посацька Н. М., Клименко А. О. Одержання і дослідження властивостей екстрактів вербени лікарської // Фармац. часопис. – 2016. – № 3. – С. 39–44. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.3.6826>
29. Посацька Н. М. Фармакогностичне дослідження видів роду Вербена: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. – Запоріжжя, 2021. – 244 с.
30. Calvo M. I. Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis* L. // J. Ethnopharmacol. – 2006. – V. 107, N 3. P. – 380–382. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.037>
31. Lee J. H., Lee J. Y., Kang H. S. et al. The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells // Arch. Pharm. Res. – 2006. – V. 29, N 6. – P. 508–513. <https://doi.org/10.1007/BF02969425>
32. Song H. S., Choi M. Y., Ko M. S. et al. Competitive inhibition of cytosolic Ca²⁺-dependent phospholipase A2 by acteoside in RBL-2H3 cells // Arch. Pharm. Res. – 2012. – V. 35. – P. 905–910. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0516-x>
33. Speranza L., Franceschelli S., Pesce M. et al. Antiinflammatory effects in THP-1 cells treated with verbascoside // Phytoter. Res. – 2010. – V. 24, N 9. – P. 1398–1404. <https://doi.org/10.1002/ptr.3173>
34. Seo E. S., Oh B. K., Pak J. H. et al. Acteoside improves survival in cecal ligation and puncture-induced septic mice via blocking of high mobility group box 1 release // Mol. Cells. – 2013. – V. 35, N 4. – P. 348–354. <https://doi.org/10.1007/s10059-013-0021-1>
35. Lee J. Y., Woo E. R., Kang K. W. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by acteoside through blocking of AP-1 activation. // J. Ethnopharmacol. – 2005. – V. 97, N 3. – P. 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.005>
36. Potapovich A. I., Lulli D., Fidanza P. et al. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF κ B and ahr and EGFR-ERK pathway // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – V. 255, N 2. – P. 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.007>
37. Dai X., Zhou X., Shao R. et al. Bioactive constituents of *Verbena officinalis* alleviate inflammation and enhanced killing efficiency of natural killer cells // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24, N 8. – P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms24087144>

38. Burgos C., Muñoz-Mingarro D., Navarro I. et al. Neuroprotective potential of verbascoside isolated from *Acanthus mollis* L. leaves through its enzymatic inhibition and free radical scavenging ability // *Antioxidants* (Basel). – 2020. – V. 9, N 12. – P. 1–16.
39. Nisar R., Ahmad S., Khan K. U. et al. Metabolic profiling by GC-MS, *in vitro* biological potential, and *in silico* molecular docking studies of *Verbena officinalis* // *Molecules*. – 2022. – V. 27, N 19:6685. – P. 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules27196685>
40. Polmackanycz M., Petropoulos S. A., Añibarro-Ortega M. et al. Chemical composition and antioxidant properties of common and lemon verbena // *Antioxidants* (Basel). – 2022. – V. 11, N 11:2247. <https://doi.org/10.3390/antiox11112247>
41. Grawish M. E., Anees M. M. Short-term effects of *Verbena officinalis* Linn decoction on patients suffering from chronic generalized gingivitis: Double-blind randomized controlled multicenter clinical trial // *Quintessence Int.* (Berl). – 2016. – V. 47, N 6. – P. 491–499. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35521>
42. Melzera J., Sallera R., Schapowalb A., Brignolic R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret®) in the treatment of sinusitis // *Forschende Komplementarmedizin*. – 2006. – V. 13, N 2. – P. 78–87. <https://doi.org/10.1159/000091969>
43. Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis // *Rhinology J.* – 2017. – V. 55, N 2. – P. 142–151. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.103>
44. Sisay M., Bussa N., Gashaw T. Evaluation of the antispasmodic and antisecretory activities of the 80% methanol extracts of *Verbena officinalis* L.: evidence from *in vivo* antidiarrheal study // *J. Evid. Based Integr. Med.* – 2019. – V. 24. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1177/2515690X19853264>
45. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / Під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
46. Shin H. J., Lim Y. G., Ha J. S. et al. Bacterial reverse mutation test of verbenalin // *J. Pharmacopuncture*. – 2022. – V. 25, N 4. – P. 364–368. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.4.364>
47. Vervain / *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. – Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501852/>
48. Fateh A. H., Mohamed Z., Chik Z. et al. Prenatal developmental toxicity evaluation of *Verbena officinalis* during gestation period in female Sprague-Dawley rats // *Chemico-Biological Interactions*. – 2019. – V. 304. – P. 28–42. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.02.016>
49. Hurrell R. F., Reddy M., Cook J. D. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Clinical Trial* // *Br. J. Nutr.* – 1999. – V. 81, N 4. – P. 289–295.
50. Argento A., Tiraferri E., Marzaloni M. Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction // *Ann. Ital. Med. Int.* – 2000. – V. 15, N 2. – P. 139–143.

References

1. WHO. The top 10 causes of death. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. The global impact of respiratory disease: forum of international respiratory societies, 2 ed. – Sheffield: European respiratory society, 2017. – 42 p. – URL: https://www.firsnet.org/images/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
3. The plant list. A working list of all plant species. – URL: <http://theplantlist.org/tpl1.1/search>
4. Likarski roslyny: Entsyklopedychnyi dovidnyk / Vidp. red. A. M. Hrodzinskiy. – K.: Ukrainska Entsyklopediia im. M. P. Bazhana, Ukrainskyi vyrobnycho-komertsiinyi tsentr «Olimp», 1992. – 544 s.
5. *Verbena* herb // *European pharmacopoeia*, 11th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2023. – P. 1772–1774.
6. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy* / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2015. – T. 1. – 1128 s.
7. Kubica P., Szopa A., Dominiak J. et al. *Verbena officinalis* (common vervain) – a review on the investigations of this medicinally important plant species // *Planta Med.* – 2020. – V. 86, N 17. – P. 1241–1257. <https://doi.org/10.1055/a-1232-5758>.
8. Gebeyehu G., Asfaw Z., Enyew A., Raja N. Ethnobotanical study of traditional medicinal plants and their conservation status in Mecha Wereda, West Gojjam zone of Ethiopia // *Int. J. Pharm. & H. Care. Res.* – 2014. – V. 2, N 3. – P. 137–154.
9. Khan A. W., Khan A. U., Ahmed T. Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative activities of *Verbena officinalis* // *Front Pharmacol.* – 2016. – V. 7. – P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00499>

10. Van Wyk B. E., Wink M. Medicinal Plants of the World: an illustrated scientific Guide to important medicinal Plants and their Uses, 2 ed. – Wallingford: GABI, 2017. – 520 p.

11. Akour A., Kasabri V., Affi F. U., Bulatova N. The use of medicinal herbs in gynecological and pregnancy-related disorders by Jordanian women: a review of folkloric practice vs. evidence-based pharmacology // Pharm. Biol. – 2016. – V. 54. – P. 1901–1918. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1113994>

12. Toby G., Denham A., Whitelegg M. *Verbena officinalis* / The western herbal tradition: 2000 years of medicinal plant knowledge. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011. – P. 327–336.

13. Verbena herb / British Pharmacopoeia. – V. 4. – London: The stationery office, 2022. – P. 524–526.

14. Compendium – likarski preparaty : spetsializovane medychne internet-vydannia dlia likariv, provizoriv, farmatsevtiv, studentiv medychnykh i farmatsevtichnykh vyshiv. – K.: MORYON, 2023. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/>

15. Deepak M., Handa S. S. Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis* // Phytother. Res. – 2000. – V. 14 (6). – P. 463–468. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200009\)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200009)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g)

16. Dildar A., Chaudhary M. A., Raza A. et al. Comparative study of antibacterial activity and mineral contents of various parts of *Verbena officinalis* Linn. // Asian J. Chem. – 2012. – V. 24. – P. 68–72.

17. Zhang Y., Jin H., Qin J. Chemical constituents from *Verbena officinalis* // Chem. Nat. Compd. – 2011. – V. 47. – P. 319–320. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9920-6>.

18. Rehecho S., Hidalgo O., García-Iñiguez de Cirano M. et al. Chemical composition, mineral content and antioxidant activity of *Verbena officinalis* L. // LWT – Food Sci. Technol. – 2011. – V. 44. – P. 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.11.035>

19. Zhang Z., Pan T. HPLC determination of chlorogenic acid in *Verbena officinalis* L. extract and its in-vitro antibacterial activity // Biomed. Res. – 2017. – V. 28. – P. 3996–4001.

20. Casanova E., García-Mina J. M., Calvo M. I. Antioxidant and antifungal activity of *Verbena officinalis* L. leaves // Plant Foods Hum. Nutr. – 2008. – V. 63. – P. 93–97. <https://doi.org/10.1007/s11130-008-0073-0>

21. Funes L., Laporta O., Cerdán-Calero M., Micol V. Effects of verbascoside, a phenylpropanoid glycoside from lemon verbena, on phospholipid model membranes // Chem. Phys. Lipids. – 2010. – V. 163, N 2. – P. 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.11.004>

22. Ali I., Sharma P., Suri K. A. et al. In vitro antifungal activities of amphotericin B in combination with acteoside, a phenylethanoid glycoside from *Colebrookea oppositifolia* // J. Med. Microbiol. – 2011. – V. 60. – P. 1326–1336. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.031906-0>

23. Bazzaz B. S. F., Khameneh B., Zahedian Ostad M. R., Hosseinzadeh H. In vitro evaluation of antibacterial activity of verbascoside, lemon verbena extract and caffeine in combination with gentamicin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* clinical isolates // Avicenna J. Phytomed. – 2018. – V. 8, N 3. – P. 246–253.

24. Zhao X., Li H., Wang J. et al. Verbascoside alleviates *Pneumococcal pneumonia* by reducing pneumolysin oligomers // Mol. Pharmacol. – 2016. – V. 89, N 3. – P. 376–387. <https://doi.org/10.1124/mol.115.100610>

25. Song X., He J., Xu H. et al. The antiviral effects of acteoside and the underlying IFN- γ -inducing action // Food Funct. – 2016. – V. 7, N 7. – P. 3017–3030. <https://doi.org/10.1039/c6fo00335d>

26. Nigro O., Tuzi A., Tartaro T. et al. Biological effects of verbascoside and its anti-inflammatory activity on oral mucositis: a review of the literature // Anticancer Drugs. – 2020. – V. 31 (1). – P. 1–5. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000818>

27. Speroni E., Cervellati R., Costa S. et al. Effects of differential extraction of *Verbena officinalis* on rat models of inflammation, cicatrization and gastric damage // Planta Medica. – 2007. – V. 73, N 3. – P. 227–235. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967116>

28. Hrytsyk A. R., Posatska N. M., Klymenko A. O. Oderzhannia i doslidzhennia vlastyvostei ekstraktiv verbeny likarskoi // Farmats. chasopys. – 2016. – № 3. – S. 39–44. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.3.6826>

29. Posatska N. M. Farmakohnostychnye doslidzhennia vydiv rodu verbena: dys. ... kand. farmats. nauk: 15.00.02 / Zaporiz. derzh. med. un-t. – Zaporizhzhia, 2021. – 244.

30. Calvo M. I. Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis* L. // J. Ethnopharmacol. – 2006. – V. 107, N 3. P. – 380–382. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.037>

31. Lee J. H., Lee J. Y., Kang H. S. et al. The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells // Arch. Pharm. Res. – 2006. – V. 29, N 6. – P. 508–513. <https://doi.org/10.1007/BF02969425>

32. Song H. S., Choi M. Y., Ko M. S. et al. Competitive inhibition of cytosolic Ca²⁺-dependent phospholipase A2 by acteoside in RBL-2H3 cells // Arch. Pharm. Res. – 2012. – V. 35. – P. 905–910. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0516-x>

33. Speranza L., Franceschelli S., Pesce M. et al. Antiinflammatory effects in THP-1 cells treated with verbascoside // *Phytother. Res.* – 2010. – V. 24, N 9. – P. 1398–1404. <https://doi.org/10.1002/ptr.3173>
34. Seo E. S., Oh B. K., Pak J. H. et al. Acteoside improves survival in cecal ligation and puncture-induced septic mice via blocking of high mobility group box 1 release // *Mol. Cells.* – 2013. – V. 35, N 4. – P. 348–354. <https://doi.org/10.1007/s10059-013-0021-1>
35. Lee J. Y., Woo E. R., Kang K. W. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by acteoside through blocking of AP-1 activation. // *J. Ethnopharmacol.* – 2005. – V. 97, N 3. – P. 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.005>
36. Potapovich A. I., Lulli D., Fidanza P. et al. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NFκB and ahr and EGFR-ERK pathway // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2011. – V. 255, N 2. – P. 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.007>
37. Dai X., Zhou X., Shao R. et al. Bioactive constituents of *Verbena officinalis* alleviate inflammation and enhanced killing efficiency of natural killer cells // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24, N 8. – P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms24087144>
38. Burgos C., Muñoz-Mingarro D., Navarro I. et al. Neuroprotective potential of verbascoside isolated from *Acanthus mollis* L. leaves through its enzymatic inhibition and free radical scavenging ability // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – V. 9, N 12. – P. 1–16.
39. Nisar R., Ahmad S., Khan K. U. et al. Metabolic profiling by GC-MS, *in vitro* biological potential, and *in silico* molecular docking studies of *Verbena officinalis* // *Molecules.* – 2022. – V. 27, N 19:6685. – P. 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules27196685>
40. Polumackanycz M., Petropoulos S. A., Añibarro-Ortega M. et al. Chemical composition and antioxidant properties of common and lemon verbena // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – V. 11, N 11:2247. <https://doi.org/10.3390/antiox11112247>
41. Grawish M. E., Anees M. M. Short-term effects of *Verbena officinalis* Linn decoction on patients suffering from chronic generalized gingivitis: Double-blind randomized controlled multicenter clinical trial // *Quintessence Int. (Berl).* – 2016. – V. 47, N 6. – P. 491–499. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35521>
42. Melzera J., Sallera R., Schapowalb A., Brignolic R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret®) in the treatment of sinusitis // *Forschende Komplementarmedizin.* – 2006. – V. 13, N 2. – P. 78–87. <https://doi.org/10.1159/000091969>
43. Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis // *Rhinology J.* – 2017. – V. 55, N 2. – P. 142–151. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.103>
44. Sisay M., Bussa N., Gashaw T. Evaluation of the antispasmodic and antisecretory activities of the 80% methanol extracts of *Verbena officinalis* L.: evidence from *in vivo* antidiarrheal study // *J. Evid. Based Integr. Med.* – 2019. – V. 24. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1177/2515690X19853264>
45. Stefanov O. V. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rekomendatsii / Pid red. O. V. Stefanova. – K.: Avitsena, 2001. – 528 s.
46. Shin H. J., Lim Y. G., Ha J. S. et al. Bacterial reverse mutation test of verbenalin // *J. Pharmacopuncture.* – 2022. – V. 25, N 4. – P. 364–368. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.4.364>
47. Vervain / Drugs and Lactation Database (LactMed). – Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501852/>
48. Fateh A. H., Mohamed Z., Chik Z. et al. Prenatal developmental toxicity evaluation of *Verbena officinalis* during gestation period in female Sprague-Dawley rats // *Chemico-Biological Interactions.* – 2019. – V. 304. – P. 28–42. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.02.016>
49. Hurrell R. F., Reddy M., Cook J. D. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Clinical Trial* // *Br. J. Nutr.* – 1999. – V. 81, N 4. – P. 289–295.
50. Argento A., Tiraferri E., Marzaloni M. Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction // *Ann. Ital. Med. Int.* – 2000. – V. 15, N 2. – P. 139–143.

Надійшла до редакції 6 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 5 жовтня 2023 р.

Електронна адреса для листування з автором:

nutriciologiastepanova@gmail.com

(Степанова С. І.)

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.,

І. В. ЛИТВИНЧУК¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),

Л. М. ХРОМАГІНА² (<https://orcid.org/0000-0002-8340-7329>), канд. біол. наук

¹ *Одеський національний медичний університет*

² *ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса*

КАРІЄСПРОФІЛАКТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ**2-,3-,4-АМІНОФЕНІЛОЦТОВИХ КИСЛОТ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ**

Ключові слова: антикарієсні агенти, 2-,3-,4-амінофенілоцтової кислоти

гексафторосилкати, карієспрофілактична ефективність

АНОТАЦІЯ

Останніми роками як нові потенційні антикарієсні агенти активно вивчають амонієві гексафторосилкати, які можуть у перспективі становити конкуренцію традиційним фторидним препаратам. Фармакологічний потенціал гексафторосилкатів зі заміщеними катіонами феніламонію залишається недослідженим. Мета роботи – вивчення карієспрофілактичної ефективності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкатів в експерименті на моделі експериментального карієсу.

2-,3-,4-Амінофенілоцтових кислот гексафторосилкати (I–III, відповідно) було синтезовано за запропонованою раніше методикою, референс-препарати – NaF та $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$. Досліджувані препарати наносили на зуби та ясна щурів у складі гелю на основі Na-солі карбоксиметилцелюлози. У пульпі різців визначали активність лужної і кислій фосфатаз та розраховували мінералізуючий індекс. Підраховували кількість і глибину каріозних уражень зубів та обчислювали карієспрофілактичну ефективність. У гомогенаті альвеолярної кістки визначали концентрацію іонів кальцію, у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота визначали рівень малонового діальдегіду, активність еластази, уреазу і лізоциму.

Встановлено, що карієспрофілактична ефективність NaF, $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, I–III становить 38,1%, 33,3%, 28,6%, 59,5%, 64,3%, тобто протикаріозний ефект сполук II і III перевищує аналогічний показник NaF більш ніж у 1,6 і 1,7 рази відповідно. Результати визначення активності фосфатаз у пульпі різців показали, що I–III практично повністю нормалізують мінералізуючий індекс. Сполуки I–III забезпечують ефективне зниження маркерів запалення, причому максимальний ефект досягається у разі використання гелів за участю сполук II і III. Вивчені фторпрепарати знижують активність уреазу; для всіх гексафторосилкатів виявляється більш ефективною порівняно з референс-препаратом – NaF. Всі гексафторосилкати значною мірою повертають активність лізоциму до рівня контролю порівняно з NaF, причому найефективнішими виявилися сполуки II і III. Розрахунки за методом PASS online демонструють підвищену ймовірність прояву протизапальної (кишкової), протиінфекційної, противірусної (грип), антисептичної активності у разі 3-,4-амінофенілоцтових кислот у складі солей II і III, що може призводити до потенціювання їх спільної дії та посилення антикарієсного ефекту цих сполук. Планується продовження досліджень біологічної активності 3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкатів як потенційних засобів лікування та профілактики карієсу.

V. O. GELMBOLDT ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
I. V. LYTVYNCHUK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
L. M. KHROMAGINA ² (<https://orcid.org/0000-0002-8340-7329>)

¹ Odesa National Medical University

² The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine, Odesa

CARIES PREVENTIVE EFFICACY OF 2-,3-,4-AMINOPHENYLACETIC ACIDS HEXAFLUOROSILICATES

Key words: anti-caries agents, 2-,3-,4-aminophenylacetic acid hexafluorosilicates, caries preventive efficacy

ABSTRACT

In recent years, ammonium hexafluorosilicates have been actively studied as new potential anti-caries agents, which may compete with traditional fluoride preparations in the future. The pharmacological potential of hexafluorosilicates with substituted phenylammonium cations remains unexplored. The purpose of the work is to study the caries-prophylactic effectiveness of 2-,3-,4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates in the experiment on a model of experimental caries.

2-,3-,4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates (I–III, respectively) were synthesized according to the previously proposed method, reference drugs – NaF and $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$. The studied drugs were applied to the teeth and gums of rats as part of a gel based on Na-salt of carboxymethylcellulose. The activity of alkaline and acid phosphatases was determined and the mineralization index was calculated in the pulp of incisors. The number and depth of carious lesions of the teeth were calculated and the caries prevention efficiency was calculated. The concentration of calcium ions was determined in the alveolar bone homogenate, the level of malondialdehyde, the activity of elastase, urease, and lysozyme was determined in the mucous membrane of the oral cavity homogenate.

It was established that the caries-prophylactic efficiency of NaF, $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, I–III is 38.1%, 33.3%, 28.6%, 59.5%, 64.3%, that is, the anti-caries effect of compounds II and III exceeds the similar indicator of NaF by more than 1,6 and 1,7 times, respectively. The results of determining the phosphatases activity in the pulp of incisors showed that I–III almost completely normalize the mineralizing index. Compounds I–III provide an effective reduction of inflammatory markers, and the maximum effect is achieved when using gels with the participation of compounds II and III. The studied fluoropreparations reduce the activity of urease; the effect of all hexafluorosilicates is more effective compared to the reference drug – NaF. All hexafluorosilicates significantly return lysozyme activity to the control level compared to NaF, with compounds II and III being the most effective. Calculations using the PASS online method demonstrate an increased probability of anti-inflammatory (intestinal), anti-infectious, antiviral (influenza), antiseptic activity in the case of 3-,4-aminophenylacetic acids in the composition of salts II and III, which can lead to potentiation of their joint action and strengthening of anti-caries effect of these compounds. It is planned to continue research on the biological activity of 3-,4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates as potential means of caries treatment and prevention.

Вступ

Як відомо, карієс зубів є одним із найпоширеніших у світі захворювань [1]. Повний контроль над карієсом залишається на сьогодні невіршеним завданням, так що актуальним є пошук нових ефективних та безпечних антикарієсних агентів. До сполук, що з успіхом використовують у стоматологічній практиці для лікування та профілактики карієсу, належать прості неорганічні фториди [2, 3] або фториди з органічними амонієвими катіонами [4, 5]. Останніми роками як нові потенційні антикарієсні агенти активно вивчають амонієві гексафторосилікати (АГФС) [6, 7] – завдяки специфічному механізму антикарієсної дії комплексного фторвмісного аніону і можливості використання фармакологічних ефектів катіонів АГФС можуть

у перспективі становити конкуренцію традиційним фторидним препаратам. Відзначимо, що дотепер відносно вивченими є АГФС зі заміщеними катіонами піридинію [5, 8], водночас фармакологічний потенціал солей зі заміщеними катіонами феніламонію залишається недослідженим.

Мета цієї роботи – вивчення характеристик карієспрофілактичної ефективності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів в експерименті на моделі експериментального карієсу.

Матеріали та методи дослідження

Процедури синтезу та ідентифікації 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів (I–III, відповідно) було описано нами раніше [9]. Солі I–III та референс-препарати – натрію фторид NaF і амонію гексафторосилікат $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ – використовували у складі фітогелів на основі гелю карбоксиметилцелюлози (натрієва сіль). Концентрація препаратів в гелі відповідала дозі фтору 1,00 мг/кг.

Дослідження на тваринах здійснювали з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Україна, 2006). Дослідження було виконано на 49 білих щурах лінії Вістар (самці, 1 місяць, середня жива маса 60 г), розподілених у 7 рівних груп. Щури 2–7 груп отримували карієсогенний раціон (КГР) Стефана (вміст цукру в раціоні 50%) [10]. Усім щурам груп 2–7 протягом 35 діб (за винятком неділь) наносили на зуби та ясна фітогелі в дозі 0,15 мл на щура. Після аплікації щурів не годували і не поїли упродовж 1 год.

Евтаназію тварин здійснювали на 36-й день експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Витягували з різців пульпу, в гомогенаті якої визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатази [11].

За співвідношенням ЛФ/КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [12]. Відділяли щелепи і підраховували кількість і глибину каріозних уражень зубів [10]. Карієспрофілактичну ефективність (КПЕ) розраховували за формулою:

$$\text{КПЕ} = [A - B/A] \cdot 100\%,$$

де А – число каріозних уражень у щурів, які отримували КГР;

Б – число каріозних уражень у щурів, які отримували КГР + фторпрепарат.

Готували гомогенат альвеолярної кістки, у гомогенаті визначали концентрацію іонів кальцію [11]. У гомогенаті слизової оболонки порожнини рота визначали рівень малонового діальдегиду (МДА), активність еластази [13], уреазу [14] і лізоциму [15].

Спектри потенційної біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот (2-,3-,4-АФОК) було оцінено з використанням програми PASS online [16].

Результати досліджень піддавали стандартному статистичному обробленню, розраховували середнє арифметичне (M), помилку середнього арифметичного ($\pm m$). Порівняння показників у групах здійснювали за t -критерієм Стьюдента. За достовірні відмінності брали дані з $p < 0,05$ [17].

Результати дослідження та обговорення

У табл. 1 наведено визначення впливу фторпрепаратів на ураженість карієсом зубів щурів та концентрацію кальцію у альвеолярній кістці щурів, які отримували КГР. Як випливає з представлених даних, дія КГР призводить до зростання кіль-

кості та глибини каріозних уражень зубів. Аплікації гелів із фторпрепаратами супроводжуються протикаріозним ефектом: сполуки II і III в складі гелів виявили високий рівень КПЕ, якій перевищує відповідний показник для референс-препарату NaF більш ніж у 1,6 і 1,7 раза відповідно (рис. 1). Серед вивчених фторпрепаратів сполука I виявляє мінімальне значення КПЕ (28,6%), що поступається обом референс-препаратам – NaF (38,1%) і $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ (33,3%).

Таблиця 1

Вплив фторпрепаратів на ураженість карієсом зубів щурів та концентрацію кальцію в альвеолярній кістці щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	Кількість каріозних порожнин на 1-го щура	Глибина каріозного ураження в балах	Карієс-профілактична ефективність, %	Концентрація кальцію, ммоль/г
1	Інтактні	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,3	–	3,11 ± 0,16
2	КГР + гель-плацебо	8,4 ± 0,5 $p < 0,02$	9,6 ± 0,7 $p < 0,02$	–	3,53 ± 0,22 $p > 0,2$
3	КГР + гель-NaF	5,2 ± 0,7 $p < 0,02$ $p_1 < 0,002$	6,3 ± 0,5 $p > 0,25$ $p_1 < 0,002$	38,1	4,02 ± 0,22 $p < 0,002$ $p_1 > 0,2$
4	КГР + гель- $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	5,6 ± 0,3 $p < 0,002$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,6$	5,8 ± 0,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,4$	33,3	4,82 ± 0,22 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$
5	КГР + гель-I	6,0 ± 0,5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,4$	6,5 ± 0,5 $p > 0,4$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,8$	28,6	5,19 ± 0,18 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$
6	КГР + гель-II	3,4 ± 0,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	3,4 ± 0,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	59,5	5,15 ± 0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
7	КГР + гель-III	3,0 ± 0,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	3,2 ± 0,7 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	64,3	5,40 ± 0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; p_1 – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; p_2 – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Використання гелів із фторпрепаратами призводить до достовірного підвищення концентрації кальцію у альвеолярній кістці: у випадку солей I–III спостерігається зростання концентрації кальцію порівняно з дією NaF на 28–34%, що може вказувати на суттєвий ремінералізуючий ефект I–III.

У табл. 2 і на рис. 2 представлено результати визначення активності фосфатаз і розрахунків мінералізуючого індексу (МІ). У щурів, які отримували КГР, помітно підвищується активність КФ за незначного підвищення активності ЛФ, що дає значне зниження значення МІ з 119,9 до 79,3. Аплікації гелів із фторпрепаратами практично повністю нормалізують показник МІ.

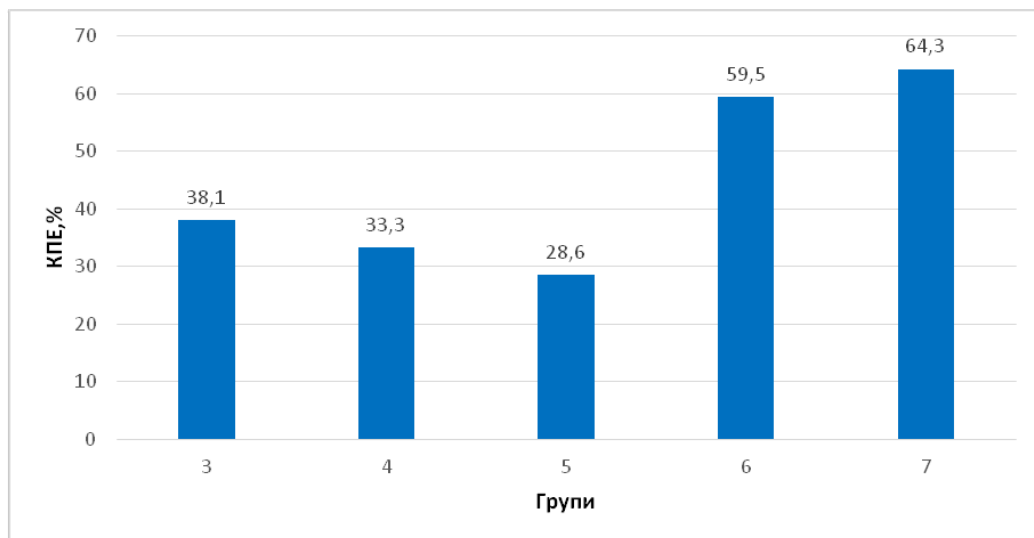


Рис. 1. Вплив фторпрепаратів на ураженість карієсом зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон:

КПЕ – карієспрофілактична ефективність; 3 – КГР + гель-NaF;
 4 – КГР + гель-(NH₄)₂SiF₆; 5 – КГР + гель-I; 6 – КГР + гель-II; 7 – КГР + гель-III

Т а б л и ц я 2

Вплив фторпрепаратів на активність фосфатаз і мінералізуючий індекс пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	Лужна фосфатаза, мк-кат/кг	Кисла фосфатаза, мк-кат/кг	Мінералізуючий індекс
1	Інтактні	2,18 ± 0,13	18,17 ± 0,61	119,9
2	КГР + гель-плацебо	2,38 ± 0,14 <i>p</i> > 0,3	30,01 ± 0,96 <i>p</i> < 0,001	79,3
3	КГР + гель-NaF	3,49 ± 0,21 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001	25,02 ± 1,50 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001	139,48
4	КГР + гель-(NH ₄) ₂ SiF ₆	3,58 ± 0,31 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,8	29,64 ± 1,09 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ > 0,8 <i>p</i> ₂ < 0,02	120,78
5	КГР + гель-I	3,65 ± 0,17 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,6	32,36 ± 0,78 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ > 0,1 <i>p</i> ₂ < 0,001	112,79
6	КГР + гель-II	3,18 ± 0,24 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ > 0,4	25,17 ± 1,05 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,002 <i>p</i> ₂ > 0,8	126,34
7	КГР + гель-III	2,87 ± 0,11 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01	23,16 ± 0,59 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,25	123,92

П р и м і т к а : *p* – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; *p*₁ – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; *p*₂ – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Результати визначення рівня маркерів запалення у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, які отримували КГР, наведено у табл. 3.

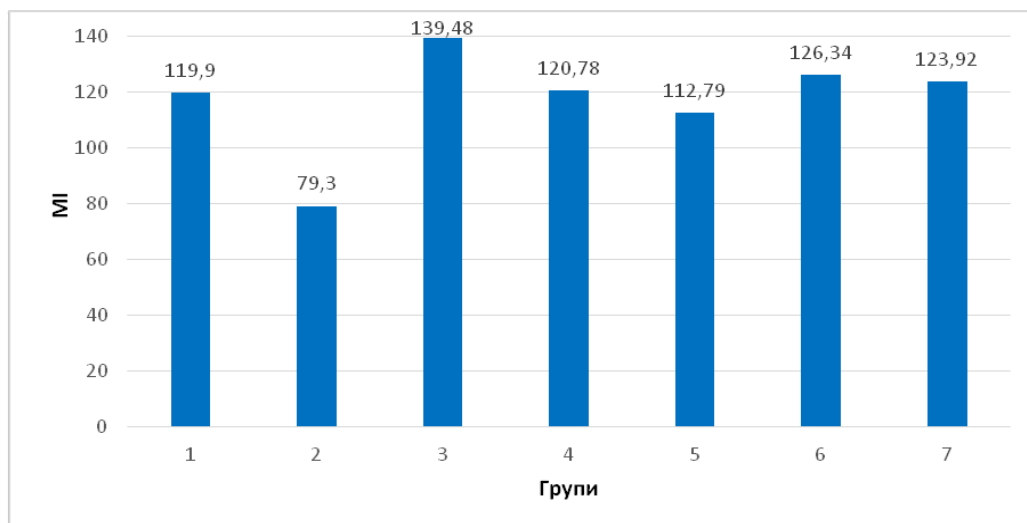


Рис. 2. Вплив фторпрепаратів на мінералізуючий індекс пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон:

MI – мінералізуючий індекс; 1 – інтактні; 2 – КГР; 3 – КГР + гель-NaF; 4 – КГР + гель-(NH₄)₂SiF₆; 5 – КГР + гель-I; 6 – КГР + гель-II; 7 – КГР + гель-III

Т а б л и ц я 3

Вплив фторпрепаратів на рівень маркерів запалення у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг
1	Інтактні	16,34 ± 1,38	60,29 ± 1,32
2	КГР + гель-плацебо	19,40 ± 0,56 <i>p</i> < 0,02	79,38 ± 7,21 <i>p</i> < 0,02
3	КГР + гель-NaF	16,84 ± 1,39 <i>p</i> > 0,8 <i>p</i> ₁ > 0,1	60,22 ± 1,43 <i>p</i> > 0,8 <i>p</i> ₁ < 0,02
4	КГР + гель-(NH ₄) ₂ SiF ₆	16,42 ± 1,99 <i>p</i> > 0,7 <i>p</i> ₁ < 0,02 <i>p</i> ₂ > 0,8	48,24 ± 1,30 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001
5	КГР + гель-I	15,79 ± 1,16 <i>p</i> > 0,2 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ > 0,7	57,34 ± 1,73 <i>p</i> > 0,2 <i>p</i> ₁ > 0,1 <i>p</i> ₂ > 0,25
6	КГР + гель-II	14,59 ± 0,80 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,2	45,08 ± 1,39 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001
7	КГР + гель-III	14,89 ± 0,60 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,25	44,33 ± 1,03 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001

Примітка: *p* – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; *p*₁ – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; *p*₂ – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Як впливає з представлених у табл. 3 даних, у щурів, які отримували КГР, спостерігається підвищення рівня МДА (на 18,7%) і активності еластази (на 31,7%). Аплікації гелів із фторпрепаратами спричиняють ефективне зниження рівня обох маркерів запалення, причому максимальний ефект досягається у разі використання гелів на основі сполук II і III.

У табл. 4 подано результати вивчення активності уреазы і лізоциму у щурів, які отримували КГР. Видно, що у щурів, які отримували КГР, достовірно підвищується активність уреазы, що вказує на збільшення мікробного обмінення ротової порожнини [18]. Вивчені нами фторпрепарати знижують активність уреазы; дія всіх АГФС виявляється відносно більш ефективною порівняно з референс-препаратом – натрію фторидом. Активність лізоциму – найважливішого фактора, що забезпечує необхідний рівень антимікробного захисту в порожнині рота [19], навпаки, суттєво знижується у щурів, які знаходилися на карієсогенній дієті, і збільшується після аплікації гелів із фторпрепаратами. Як і у випадку змін у активності уреазы під дією фторпрепаратів, всі АГФС значною мірою повертають активність лізоциму до рівня контролю порівняно з NaF, причому найефективнішими виявилися гелі зі сполуками II і III.

Деякі результати аналізу спектрів потенційної біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот з використанням програми PASS online [16] подано в табл. 5. Для вивчених сполук спостерігається висока ймовірність одного з видів протизапальної (кишкової) активності (ПЗА), причому найбільша ПЗА прогнозується для 3-АФОК. Одержаний результат досить очікуваний, оскільки ізомери 2-,3-,4-АФОК мають у своєму складі залишок оцтової кислоти – типовий протизапальний фармакофор [20, 21]. Розрахунки демонструють також досить високу ймовірність протиінфекційної активності 2-,3-,4-АФОК та помітну ймовірність противірусної (грип) і антисептичної активності (табл. 5).

Слід зазначити одну загальну тенденцію – серед протестованих структур ізомер 2-АФОК демонструє мінімальні показники ймовірності наявності всіх типів активності. Не виключено, що підвищена ймовірність прояву антисептичної, протизапальної, протиінфекційної, антивірусної активності у разі ізомерів 3-,4-АФОК у складі солей II і III призводить до потенціювання їх спільної дії та посилення антикарієсного ефекту цих сполук.

Таблиця 4

Вплив фторпрепаратів на активність уреазы і лізоциму у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	Уреазы, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг
1	2	4	3
1	Інтактні	0,335 ± 0,018	105 ± 5
2	КГР + гель-плацебо	0,504 ± 0,024 <i>p</i> < 0,001	62 ± 3 <i>p</i> < 0,001
3	КГР + гель-NaF	0,424 ± 0,021 <i>p</i> < 0,002 <i>p</i> ₁ < 0,02	70 ± 3 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ > 0,1
4	КГР + гель-(NH ₄) ₂ SiF ₆	0,330 ± 0,027 <i>p</i> > 0,8 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01	84 ± 5 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,002 <i>p</i> ₂ < 0,02

1	2	4	3
5	КГР + гель-I	0,346 ± 0,030 $p > 0,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	82 ± 4 $p < 0,002$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$
6	КГР + гель-II	0,396 ± 0,010 $p < 0,01$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,25$	96 ± 3 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
7	КГР + гель-III	0,345 ± 0,012 $p > 0,6$ $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,002$	90 ± 4 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$

Примітка: p – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; p_1 – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; p_2 – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Таблиця 5

Деякі види потенційної біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот

Активність	Сполуки		
	2-АФОК	3-АФОК	4-АФОК
	Pa / Pi	Pa / Pi	Pa / Pi
Протизапальна (кишкова)	0,669 / 0,003	0,825 / 0,002	0,796 / 0,002
Протиінфекційна	0,684 / 0,008	0,780 / 0,005	0,813 / 0,005
Противірусна (грип)	0,633 / 0,010	0,689 / 0,006	0,684 / 0,006
Антисептична	0,485 / 0,014	0,718 / 0,005	0,740 / 0,005

Примітка: Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності.

Таким чином, вищенаведені результати досліджень біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів вказують на відносно високу карієспрофілактичну ефективність солей 3-,4-АФОК за суттєвого поліпшення біохімічних показників у пульпі зубів і гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні. Сіль ізомеру 2-АФОК демонструє помітно нижчу антикарієсну активність, яка поступається відповідним показникам референс-препаратів – NaF та $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, і відносно меншою мірою порівняно з солями 3-,4-АФОК відновлює біохімічні показники в пульпі зубів і гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів.

Висновки

1. За результатами експериментальних досліджень на щурах, карієспрофілактична ефективність 3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів вища, ніж аналогічний показник для NaF більш ніж у 1,6 і 1,7 раза відповідно.

2. Оральні аплікації гелів, що містять 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікати, ефективно нормалізують біохімічні показники пульпи зубів та гомогенату слизової оболонки порожнини рота щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні.

3. Планується продовження досліджень 3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів як потенційних засобів лікування та профілактики карієсу, зокрема вивчення токсикологічних характеристик і антибактеріальної активності цих сполук.

Автори щиро вдячні мужнім воїнам Збройних Сил України, завдяки яким стало можливим виконання цих досліджень.

Список використаної літератури

1. Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al. Dental caries // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2017. – V. 3. – P. 17030. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>
2. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials. In: A review on dental materials. Advanced Structured Materials. V. 123. – Springer: Cham. – 2020. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. Duffin S., Duffin M., Grootveld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: Safety and efficacy considerations // Front. Oral Health. – 2022. – V. 3. – P. 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>
4. Sharkov N. Effects of nicomethanol hydrofluoride on dental enamel and synthetic apatites: a role for anti-caries protection // Eur. Arch. Paediatr. Dent. – 2017. – V. 18. – P. 411–418. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0314-8>
5. Frese C., Wohlrab T., Sheng L. et al. Clinical effect of stannous fluoride and amine fluoride containing oral hygiene products: A 4-year randomized controlled pilot study // Sci. Reports. – 2019. – V. 9. – P. 7681. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44164-9>
6. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // Фармац. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
7. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
8. Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Shyshkin I. O. et al. Bis(2-,3-,4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents // Arch. Pharm. – 2022. – V. 355, N 7. – P. 2200074. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200074>
9. Литвинчук І. В., Грицюк А. Г., Гельмбольдт В. О. Синтез, будова та деякі властивості 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів // Питання хімії та хім. технології. – 2022. – № 5. – С. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
10. Левицький А. П., Деньга О. В., Иванов В. С. и др. Экспериментальный каріес зубов / Экспериментальная стоматология. Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 59–67.
11. Левицький А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. и др. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.
12. Левицький А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В., Зеленина Ю. В. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17–21.
13. Левицький А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. и др. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
14. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматология. – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49–50.
15. Левицький А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
16. Way2Drug.com. PASS Online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://way2drug.com/PassOnline/index.php>
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

18. *Левіцький А. П.* (ред.) *Лечебно-профілактичні зубні еліксири (учебне посібня).* – Одеса: КП ОГТ, 2010. – 246 с.
19. *Любченко О. В., Северин Л. В.* Біохімічні показники ротової рідини дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи (ЗДС) // *Sci. J. «ScienceRise: Medical Science».* – 2019. – N 2 (29). – P. 41–44. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.16185>
20. *DeRuiter J.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). Principles of drug action. – 2002. – V. 2. – P. 1–26. – URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:36257337>
21. *Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective // *Biochem. Pharmacol.* – 2020. – V. 180. – P. 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>

References

1. *Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al.* Dental caries // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2017. – V. 3. – P. 17030. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>
2. *Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A.* Dental restorative materials. In: A review on dental materials. *Advanced Structured Materials.* V. 123. – Springer: Cham. – 2020. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. *Duffin S., Duffin M., Grootveld M.* Revisiting fluoride in the twenty-first century: Safety and efficacy considerations // *Front. Oral Health.* – 2022. – V. 3. – P. 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>
4. *Sharkov N.* Effects of nicomethanol hydrofluoride on dental enamel and synthetic apatites: a role for anti-caries protection // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* – 2017. – V. 18. – P. 411–418. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0314-8>
5. *Frese C., Wohlrab T., Sheng L. et al.* Clinical effect of stannous fluoride and amine fluoride containing oral hygiene products: A 4-year randomized controlled pilot study // *Sci. Reports.* – 2019. – V. 9. – P. 7681. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44164-9>
6. *Helmboldt V. O., Anisimov V. Yu.* Амонієві гексафторосилікати: новий тип анткарієсних агентів // *Farmats. zhurn.* – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
7. *Politz A. R., Scott L., Montz H.* Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
8. *Helmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Shyshkin I. O. et al.* Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents // *Arch. Pharm.* – 2022. – V. 355, N 7. – P. 2200074. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200074>
9. *Lytvynchuk I. V., Hrytsiuk A. H., Helmboldt V. O.* Syntez, budova ta deaki vlastyvoli 2-, 3-, 4-aminofenilotstovykh kyslot heksaфторосилікатів // *Pytannia khimii ta khim. tekhnolohii.* – 2022. – № 5. – S. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
10. *Lievitskii A. P., Dienga O. V., Ivanov V. S. i dr.* Експериментальні карієс зубів // *Експериментальна стоматологія.* Ч. I. Експериментальні моделі стоматологічних захворювань. – Одеса: КП ОГТ, 2017. – S. 59–67.
11. *Lievitskii A. P., Makarienko O. A., Dienga O. V. i dr.* Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу: методическіє рекомендації. – К.: GFTs, 2005. – 50 s.
12. *Levitskyi A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V., Zelenina Yu. V.* Fermentatyvnyi metod otsinky stanu kistkovoї tkanyny // *Odeskyi med. zhurn.* – 2006. – № 3. – S. 17–21.
13. *Lievitskii A. P., Dienga O. V., Makarienko O. A. i dr.* Біохіміческіє маркери запалення тканин ротової порости: метод. рекомендації. – Одеса: КП ОГТ, 2010. – 16 s.
14. *Gavrikova L. M., Stegien I. T.* Урієзнана активність ротової рідини у болних з острою одонтогенною інфекцією щелепно-лицьової області // *Stomatolohiia.* – 1996. – Spets. vypusk. – S. 49–50.
15. *Lievitskii A. P.* Lizotsim vmiesto antibiotikov. – Одеса: КП ОГТ, 2005. – 74 s.
16. <http://way2drug.com/PassOnline/index.php>
17. *Riebrova O. Yu.* Statisticheskii analiz mieditsinskikh dannykh. Primienieniє pakietu prikladnykh programm STATISTICA. – М.: Мієдія Сфера, 2002. – 312 s.
18. *Lievitskii A. P.* (ried.) *Лечебно-профілактическіє зубні еліксири (учебноє посібня).* – Одеса: КП ОГТ, 2010. – 246 с.
19. *Liubchenko O. V., Severyn L. V.* Біохімічні показники ротової рідини дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи (ЗДС) // *Sci. J. «ScienceRise: Medical Science».* – 2019. – № 2 (29). – S. 41–44. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.16185>

20. *DeRuiter J.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). Principles of drug action. – 2002. – V. 2. – P. 1–26. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:36257337>

21. *Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective // *Biochem. Pharmacol.* –2020. – V. 180. – P. 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>

Надійшла до редакції 13 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 29 вересня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

vgelmboldt@te.net.ua

(Гельмбольдт В.О.)

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, 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).

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень–жовтень, Том 78, 2023.

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 Г. Я. Мухіна.

Верстка О. П. Щербина.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 24.10.2023 р. Підписано до друку 27.10.2023 р.

Формат 70x108 ¹/₁₆.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 8,4. Обл. вид. арк. 7,19.

Ум. фарбо-відб. 10,4

Наклад 100. Зам. № 3013010

Друк ТОВ «Видавництво Ліра-К». 03142, м. Київ, вул. В. Стуса, 22/1,

тел.: (050) 462-95-48, (067) 820-84-77, сайт: lira-k.com.ua,

редакція: zv_lira@ukr.net. Свідоцтво № 3981, серія ДК від 15.02.2011 р.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 202-17-00 (внутрішній 1343).

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>