



# Синтез та анагетична активність нових піразоловмісних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу

С. О. Федотов<sup>A-D</sup>, А. С. Гоцуля<sup>\*E,F</sup>, Ю. В. Карпенко<sup>B,C</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Біль – один з основних симптомів багатьох захворювань і станів, який виникає в мільйонів людей у всьому світі. Ефективні анагетичні засоби дають змогу зменшити або усунути біль, покращуючи якість життя пацієнтів і допомагаючи їм повернутися до нормального фізичного і соціального функціонування. Чимало сучасних анагетичних засобів можуть викликати небажані побічні ефекти, зокрема чинити ульцерогенну дію, порушувати згортання крові, спричиняти сонливість тощо. Створення нових анагетичних засобів спрямоване на розроблення лікарських засобів, що були б ефективними і мали б менше небажаних побічних ефектів. Зважаючи на постійне збільшення кількості хворих із неврологічними, онкологічними й іншими захворюваннями, що супроводжуються хронічним болем, необхідні нові способи лікування й анагезії. Поєднання в межах однієї молекули двох різних гетероциклічних фрагментів дає змогу використати можливості впливу такої молекули на різні механізми виникнення та розвитку різноманітних патологічних станів, зокрема тих, що супроводжуються болем. Хімічні модифікації структур піразолу та 1,2,4-тріазолу, що передбачають їх поєднання в межах однієї молекули, згідно з результатами *in silico* прогнозу, можуть призвести до одержання біологічно активних сполук з анагетичною активністю.

**Мета роботи** – встановлення оптимальних умов перебігу хімічного перетворення і властивостей 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 4-аміно-5-(3-(3-фторофеніл)піразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу та їхніх похідних для одержання біоактивних систем з анагетичною активністю.

**Матеріали та методи.** Створення цільового ряду сполук реалізовано шляхом послідовного використання відомих методів органічного синтезу. Використовуючи як вихідні речовини ацетон або 1-(3-фторфеніл)етан-1-он, діетилоксалат та натрій метилат з поетапним гідразінолізом і залученням карбон дисульфід у лужному середовищі, ресинтезовано 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол і 4-аміно-5-(3-(3-фторо-феніл)піразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол. Надалі цільова функціоналізація передбачала введення до структури цільових сполук 2,6-дихлорофенільного замісника, залишків алканових кислот та естерів на їхній основі. Структуру всіх синтезованих речовин визначено за допомогою ІЧ-спектрофотометрії, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу. Індивідуальність сполук підтверджено методом високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії. Анагетичні властивості вивчали на двох моделях: «оцтовокислих корчів» і формалінової моделі болювого запалення. Фармакокінетичні параметри предиктивно розрахували за допомогою онлайн-платформи SwissADME.

**Результати.** За підсумками реалізації синтетичної частини роботи успішно відтворено структуру 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу та їхніх похідних. Доведено наявність сприятливого впливу 2,6-дихлорофенільного замісника, а також фрагментів насичених карбонових кислот і їхніх естерів на формування антиноцицептивної активності. Кількісні показники фармакокінетичних параметрів, що одержані під час ADME-аналізу, майже в усіх випадках відповідають прийнятним інтервалам.

**Висновки.** Встановлено оптимальні умови синтезу та структурної модифікації 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 4-аміно-5-(3-(3-фторофеніл)піразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Це дало змогу одержати 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканові кислоти та їхні естери, а також [1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазинові системи. Показано, що поєднання піразолопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2,6-дихлорофенільним замісником, фрагментами насичених карбонових кислот і їхніх естерів створює умови для формування сполук з антиноцицептивною активністю. Це підтверджено *in vivo* експериментальними даними в умовах оцтовокислих корчів і на моделі формалінового запалення.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, піразол, синтез, властивості.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 205-212**

## Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-containing derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol

S. O. Fedotov, A. S. Hotsulia, Yu. V. Karpenko

Pain represents a primary symptom of numerous diseases and conditions, affecting millions of people worldwide. Effective analgesic medications can alleviate or eliminate pain, thereby enhancing patients' quality of life and assisting them in resuming normal physical and

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/288364>

UDC 547.792.77:367.057:615.212.3.015.11  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.288364](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 205-212

**Key words:** triazoles, pyrazole, synthesis, properties.

\*E-mail: [andrey.goculya@gmail.com](mailto:andrey.goculya@gmail.com)

Received: 05.09.2023 // Revised: 11.09.2023 // Accepted: 29.09.2023

social activities. However, several existing analgesics may carry unwanted side effects, such as ulcers, blood clotting issues, drowsiness, and more. The development of new analgesics is focused on creating drugs that are both effective and associated with fewer adverse effects. Considering the continuous rise in the number of patients dealing with neurological, oncological, and other conditions accompanied by chronic pain, there is a growing demand for innovative methods of treatment and pain management. The combination of two different heterocyclic fragments within one molecule makes it possible to use the possibilities of influencing such a molecule on various mechanisms of occurrence and development of various pathological conditions, including those accompanied by pain. Chemical modifications of pyrazole and 1,2,4-triazole structures, involving their incorporation into a single molecule, have the potential, as suggested by *in silico* predictions, to yield biologically active compounds with analgesic properties.

**The aim of this work** was to determine the optimal conditions for the chemical transformation and properties of 4-amino-5-(3-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol, 4-amino-5-(3-(3-fluorophenyl)pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and their derivatives for the preparation of bioactive systems with analgesic activity.

**Materials and methods.** The creation of a target series of compounds was implemented by consistently using well-known methods of organic synthesis. 4-Amino-5-(3-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and 4-amino-5-(3-(3-fluorophenyl)pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol were resynthesized as starting materials using acetone or 1-(3-fluorophenyl)ethane-1-one, diethylxalate, and sodium methylate using step-by-step hydrazinolysis and carbon disulfide involvement in an alkaline medium. Further targeted functionalization involved the introduction of a 2,6-dichlorophenyl substitute, alkane acid residues, and esters based on them into the structure of the target compounds. The structure of all synthesized substances was determined by IR spectrophotometry, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, and elemental analysis. The individuality of the compounds was confirmed by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. The analgesic properties were studied on two models: the "acetic acid-induced writhing test" and a formalin model of pain inflammation. Pharmacokinetic parameters were predictably calculated using the SwissADME online platform.

**Results.** Based on the results of the synthetic part of the work, the structure of 4-amino-5-(3-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and 4-amino-5-(3-(3-fluorophenyl)pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol, as well as their derivatives, was successfully recreated. The presence of a beneficial effect of 2,6-dichlorophenyl substitute, as well as fragments of saturated carboxylic acids and their esters on the formation of antinociceptive activity has been proven. The quantitative indicators of pharmacokinetic parameters, as determined during ADME analysis, fall within acceptable ranges in nearly all instances.

**Conclusions.** The optimal conditions for the synthesis and structural modification of 4-amino-5-(3-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol, 4-amino-5-(3-(3-fluorophenyl)pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol were established, which allowed the preparation of 2-((4-amino-5-(3-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanoic acids and their esters, as well as [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine systems. It has been shown that the combination of pyrazole derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol with 2,6-dichlorophenyl substituent and fragments of saturated carboxylic acids and their esters creates conditions for the formation of compounds with antinociceptive activity, which was confirmed *in vivo* by experimental data acetic acid-induced writhing test and formalin inflammation model.

**Key words:** triazoles, pyrazole, synthesis, properties.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 205-212**

Проблема створення нових перспективних лікарських засобів залишається актуальною у сучасній фармацевтичній, медичній та хімічній галузях [1,2,3,4]. Створення нових біологічно активних сполук дає змогу розробляти ефективніші методи лікування різних хвороб, зокрема тих, що супроводжуються сильним болем. Оцінювання анальгетичної активності як складової скринінгу та доклінічного вивчення перспективних нестероїдних протизапальних засобів активності є важливим аспектом у медичних і фармацевтичних дослідженнях, оскільки може сприяти розробленню нових високоефективних лікарських засобів [5,6].

Розробка нових анальгетиків на базі фрагментів 1,2,4-тріазолу та піразолу є перспективним науковим напрямом, що істотно сприятиме розвитку медичної та фармацевтичної наук [7,8,9,10].

Об'єднання цих двох ароматичних кільцевих структур може дати змогу отримати нові сполуки з потенційною анальгетичною активністю.

## Мета роботи

Встановлення оптимальних умов перебігу хімічного перетворення і властивостей 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 4-аміно-5-(3-(3-фторофеніл)піразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу та їхніх похідних

для одержання біоактивних систем з анальгетичною активністю.

## Матеріали і методи дослідження

Як об'єкти дослідження обрали піразоловмісні похідні 1,2,4-тріазолу та конденсованих систем на його основі, серед них сполуки, синтез і докінгові дослідження яких описано у попередніх роботах (4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (1), 4-аміно-5-(3-(3-фторофеніл)піразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (2), 6-(2,6-дихлорофеніл)-3-(3-метилпіразол-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тіадіазин-7-етанова кислота (3), 6-(2,6-дихлорофеніл)-3-(3-метилпіразол-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-ізопропілетанат (4), а також нові речовини (2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанова кислота (5), 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-3-метилбутанова кислота (6), метил 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-3-метилбутанат (7), проп-2-іл 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанат (8) [11,12,13].

Реалізація синтетичного етапу передбачала етапний синтез вихідного 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу за відомим методом, що описаний у попередніх публікаціях [1]. Наступне пере-

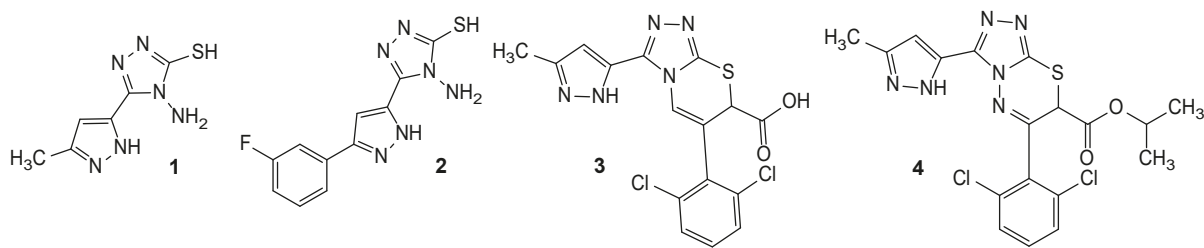


Рис. 1. Структура ресинтезованих похідних 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

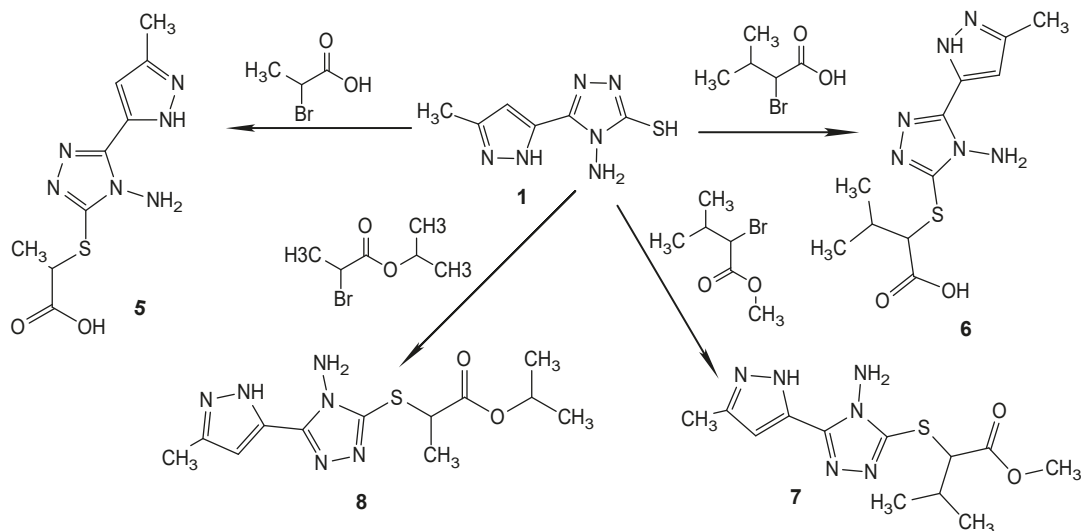


Рис. 2. Схема синтезу нових похідних 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

творення одержаного тіолу ґрунтувалося на взаємодії з 2-бром-пропаною та 2-бром-3-метилбутаною кислотами, а також із проп-2-іл-2-бромпропаноатом (рис. 2).

**Загальна методика синтезу 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканових кислот (5, 6).** До 0,005 моль 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу додають 0,005 моль натрій гідроксиду, попередньо розчиненого в 20 мл води очищеної. Нагрівають до повного розчинення вихідної сполуки. Далі до 0,005 моль натрій гідроксиду, попередньо розчиненого в 15 мл води, додають 0,005 моль відповідної кислоти (2-бромпропаної, 2-бром-3-метилбутаної). Перемішують до розчинення. Одержані розчини перемішують і нагрівають протягом 1 години. Охолоджують, додають кислоту етанолу. Утворені осаді відфільтровують, промивають водою та, за необхідності, кристалізують із пропан-1-олу.

**Загальна методика синтезу естерів 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканових кислот (7, 8).** До 0,005 моль 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу в 20 мл етанолу додають 0,005 моль натрій гідроксиду, попередньо розчиненого в 5 мл води. Нагрівають до повного розчинення вихідної сполуки. Охолоджують, до реакційної суміші додають 0,005 моль відповідного естеру (метил-2-бром-3-метилбутаноату, 2-бромпропаноату), попередньо розчиненого

в 20 мл етанолу. Реакційне середовище нагрівають на водяному оґрівнику протягом 30–40 хвилин. Розчинник видаляють за допомогою вакууму. Перекристалізують із метанолу.

Вибір сполук для *in vivo* досліджень аналгетичної активності ґрунтувався на комплексному підході. Передусім, це наявність у структурі піразолового фрагмента, що міститься в структурі аналгетиків-антипіретиків (анальгін, пропіфеназон) і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (целекоксиб). Серед інших відомих лікарських засобів, що мають аналгетичну дію, – ібупрофен, кетопрофен і флубіпрофен, що мають у структурі фрагмент пропаної кислоти. У структурі диклофенаку та ацеклофенаку (відомі НПЗЗ) є 2,6-дихлорофенільний замісник і карбоксильна група. Крім того, взяли до уваги результати розрахунку мінімальної енергії комплексоутворення порівняно з піразоловмісним целекоксибом. Попередньо синтезовані сполуки показали результати, близькі за значенням до наведеної константи та за природою хімічних зв'язків, які можуть утворюватися з активним сайтом циклооксигенази-2, до препарату порівняння.

Аналгетичні властивості вивчали на двох моделях: «оцтовокислих корців» і формаліновій моделі болювого запалення.

Модель «оцтовокислих корчів» передбачала внутрішньоочеревинне введення 0,75 % водного розчину оцтової кислоти в дозі 1/20 LD<sub>50</sub> відповідно до ваги тіла тварини, що зумовлює підвищення загальної активності ноцицептивної системи та місцеве вивільнення брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів [14,15,16]. Це спричиняє виникнення мимовільних скорочень черевних м'язів живота – корчів, що супроводжуються витягуванням задніх кінцівок і випинанням спини. Рівень анагетичної активності препаратів, що досліджували, оцінювали за здатністю зменшувати кількість больових реакцій у щурів при внутрішньоочеревинному введенні 0,75 % розчину оцтової кислоти.

Розчин кислоти етанової вводили через 1 годину після введення речовин, що вивчали. Надалі обробували кількість больових скорочень (мимовільних скорочень м'язів черевної стінки) у тварин впродовж 15 хв після введення розчину кислоти оцтової. Критерієм ефективності вважали пригнічення больової реакції в тварин дослідних груп порівняно з контрольною на 50 % і більше. Як референс-препарат використали анальгін із DE<sub>50</sub> 55 мг/кг, відповідно до методичних рекомендацій [15].

Анагетичну активність наводили у відсотках, розраховували за формулою:

$$AA = \frac{(C_k - C_d)}{C_k} \times 100 \%,$$

де AA – анагетична активність, C<sub>к</sub> – середня кількість корчів у контрольній групі, а C<sub>д</sub> – середня кількість корчів у дослідній групі.

Для моделювання гострого ексудативного запалення шурам внутрішньом'язово вводили 1 мл 5 % розчину формаліну в ліву задню кінцівку. Цей процес викликав дві послідовні стадії ноцицептивної реакції. Спочатку спостерігали підняття та періодичне похитування задньої кінцівки, крім того, активність визначали за покусаннями або облизуваннями. Відразу після короткого латентного періоду безпосереднього хімічного подразнення больових рецепторів виникала миттєва початкова стадія болю (центральна). Цей етап тривав від 3 до 10 хвилин, зазвичай приблизно 4–5 хвилин. Після цього настав латентний період другої фази тривалістю 20–30 хвилин, коли тварина заспокоювалася, а біль вщухав. Далі розвивалося асептичне запалення задньої кінцівки шура, біологічно активні речовини (простагландини та брадикініни), потрапляли в уражену ділянку. Це призводило до збільшення проникності судин, гіперемії, набряку задньої кінцівки та виникнення ознак больової чутливості. Спостереження за тваринами тривало 60 хвилин після введення формаліну, після цього ознаки больової чутливості зазвичай зменшувалися.

Зміни тривалості латентного періоду другої фази та тривалості ноцицептивної реакції в цій фазі свідчили про ефективність знеболювальної дії досліджуваних речовин.

Усі експериментальні дослідження здійснили відповідно до вимог, що рекомендовані Комітетом з біоетики

Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України (закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»). Під час роботи дотримувалися вимог, які задекларовані в Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986).

Статистично дані опрацювали, використавши програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel. Результати дослідження наведено як середнє арифметичне значення (M) ± стандартна похибка середнього (m). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності на рівні не менше ніж 0,05.

## Результати

Для підтвердження наявності анагетичної активності в обраних сполук ряду похідних 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу ресинтезовано чотири сполуки (рис. 1), синтезовано чотири нові сполуки (рис. 2). Будова й індивідуальність одержаних речовин підтверджені сучасними методами.

ІЧ-спектри синтезованих сполук характеризуються наявністю чітких смуг поглинання: валентних коливань ароматичної С-Н групи в інтервалі 3065–3043 см<sup>-1</sup>, площинних деформаційних коливань С-Н групи в області 1216–965 см<sup>-1</sup> (смуги низької інтенсивності в інтервалах 1216–1185 см<sup>-1</sup>, 1048–1035 см<sup>-1</sup>, 1012–995 см<sup>-1</sup>, 975–965 см<sup>-1</sup>). Виявили характерні смуги валентних коливань групи SH (1, 2) у діапазоні 3295–3280 см<sup>-1</sup>. Також зареєстрували смуги поглинання, що пов'язані з фрагментом С = N в області 1550–1535 см<sup>-1</sup>. Смуги поглинання, пов'язані з карбонільною групою карбонових кислот (3, 5, 6), фіксують при 1770–1785 см<sup>-1</sup> та 1490–1500 см<sup>-1</sup>. В ІЧ-спектрах синтезованих естерів (4, 7, 8) є інтенсивні смуги поглинання в області від 1175 до 1150 см<sup>-1</sup>; це зумовлено коливаннями фрагмента С–О–С та в інтервалі 1745–1735 см<sup>-1</sup> (валентні коливання карбонільної групи).

Результати <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії та елементного аналізу підтверджують відповідність структури одержаних речовин формулам, що наведені.

**2-((4-Аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанова кислота (5).** Вихід: 64 %. T<sub>м.</sub>: 212–214 °C; <sup>1</sup>H ЯМР, δ (м.ч.): 11.36 (с, 1H, NH піразол), 9.89 (с, 1H, COOH), 7.57 (д, J = 6.7 Гц, 1H, H-4 піразол), 5.52 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.53 (кв, J = 6.1 Гц, 1H, S-CH<sub>2</sub>-), 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-піразол), 1.62 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ESI-MS: m/z = 269 [M+H]<sup>+</sup>. Елементний аналіз: (%) – розраховано С, 40.29; Н, 4.51; N, 31.32; S, 11.95; знайдено (%) – С, 40.19; Н, 4.52; N, 31.24; S, 11.98.

**2-((4-Аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-3-метилбутанова кислота (6).** Вихід: 72 %. T<sub>м.</sub>: 198–200 °C; <sup>1</sup>H ЯМР, δ (м.ч.): 11.36 (с, 1H, NH піразол), 9.58 (с, 1H, COOH), 7.59 (д, J = 6.7 Гц, 1H, H-4 піразол), 5.53 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.83–3.78 (м, 1H, S-CH<sub>2</sub>-), 2.44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-піразол),

Таблиця 1. Результати ADME-аналізу похідних 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Молекулярний дескриптор / константа	Сполука							
Фракція C <sub>sp</sub> <sup>3</sup>	0,17	0,00	0,13	0,19	0,33	0,42	0,50	0,50
Кількість обортових зв'язків	1	2	3	4	4	5	6	6
Молярна рефракція	49,96	70,39	101,54	105,86	65,82	77,64	79,75	79,75
TPSA (площа топологічної полярної поверхні), Å <sup>2</sup>	124,21	124,21	134,35	123,35	148,01	135,12	137,01	137,01
Log Po/w (iLogP)	0,50	1,60	1,61	2,66	1,06	1,72	1,61	2,27
Log Po/w (XLogP3)	0,05	1,42	3,36	3,69	0,41	1,83	1,70	1,54
Log Po/w (WLogP)	-0,01	1,90	2,71	2,80	0,26	1,50	0,99	1,13
Log Po/w (MLogP)	0,37	1,73	2,90	2,87	0,51	1,36	1,39	1,39
Log Po/w (SILICOS-IT)	0,18	1,45	3,20	3,72	-0,21	0,83	0,83	-2,46
Log Po/w (середнє арифметичне)	0,22	1,62	2,76	3,15	0,41	1,45	1,30	1,43
Lipinski фільтр	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghose фільтр	+	+	+	+	+	+	+	+
Veber фільтр	+	+	+	+	-	+	+	+
Egan фільтр	+	+	-	+	-	-	-	-
Muegge фільтр	-	+	+	+	+	+	+	+
Оцінка біодоступності	0,55	0,55	0,56	0,55	0,56	0,56	0,55	0,55
Шлунково-кишкове поглинання	High	High	High	High	Low	Low	Low	High
Подолання гематоенцефалічного бар'єра	-	-	-	-	-	-	-	-
P-глікопротеїновий субстрат	-	-	-	-	-	-	+	+
Log K <sub>p</sub> , см/с	-7,46	-6,98	-6,41	-6,26	-7,65	-6,80	-6,99	-7,10
PAINS попередження	0	0	0	0	0	0	0	0
Brenk's попередження	1	1	0	0	0	0	0	0
Подібність до сполуки-лідера	-	+	-	-	+	+	+	+
Синтетична доступність	2,59	2,65	4,22	4,33	3,59	3,79	3,90	3,91

2.35–2.31 (м, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.14–1.05 (м, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH). ESI-MS: m/z = 297 [M+H]<sup>+</sup>. Елементний аналіз: розраховано (%) – С, 44.58; Н, 5.44; N, 28.36; S, 10.82; знайдено (%) – С, 44.46; Н, 5.43; N, 28.28; S, 10.85.

**Метил-2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-3-метилбутаноат (7).** Вихід: 76 %. T<sub>пл.</sub>: 164–166 °С; <sup>1</sup>H ЯМР, δ (м.ч.): 11.36 (с, 1H, NH піразол), 7.58 (д, J = 6.5 Гц, 1H, H-4 піразол), 5.52 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.41–4.35 (м, 1H, S-CH<sub>2</sub>), 3.68 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-піразол), 2.39–2.34 (м, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.15 (дд, J = 6.4, 1.5 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (дд, J = 6.5, 1.5 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). ESI-MS: m/z = 311 [M+H]<sup>+</sup>. Елементний аналіз: розраховано (%) – С, 46.44; Н, 5.85; N, 27.08; S, 10.33; знайдено (%) – С, 46.56; Н, 5.84; N, 27.15; S, 10.30.

**Проп-2-іл 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропаноат (8).** Вихід: 68 %. T<sub>пл.</sub>: 152–154 °С; <sup>1</sup>H ЯМР, δ (м.ч.): 11.36 (с, 1H, NH піразол), 7.58 (д, J = 6.5 Гц, 1H, H-4 піразол), 5.53 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.96–4.91 (м, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 4.53 (кв, J = 6.2 Гц, 1H, S-CH<sub>2</sub>), 2.44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-піразол), 1.63 (с, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.23–1.18 (м, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH). ESI-MS: m/z = 311 [M+H]<sup>+</sup>. Елементний аналіз: розраховано (%) – С, 46.44; Н, 5.85; N, 27.08;

S, 10.33; знайдено (%) – С, 46.32; Н, 5.86; N, 27.01; S, 10.36.

Проаналізувавши дані ADME-аналізу, зазначимо, що сполука **4** характеризується найбільш сприятливими властивостями для наступного дослідження аналгетичних властивостей (табл. 1). Втім, за показником насиченості, який визначають за кількістю наявних у структурі sp<sup>3</sup>-гібридних атомів Карбону та здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр, ця речовина не відповідає предиктивним фармакокінетичним вимогам. Звернули також увагу на речовину **2**, що за фармакокінетичними параметрами поступається лише за одним попередженням Бренка; це пов'язано з наявністю тіольної групи. Всі інші сполуки мають досить позитивний *in silico* фармакокінетичний профіль (табл. 1). Так, фільтр Егана не долають сполуки **3, 5–8**; фільтр Вебера – сполука **5**; фільтр Мугге – сполука **1**. Здатність подолати гематоенцефалічний бар'єр є малоімовірною для всіх наведених сполук (табл. 1).

**Вплив сполук, що досліджували, на аналгетичну активність на моделі «оцтовокислих корчів»**

Після внутрішньоочеревинного введення 0,75 % розчину оцтової кислоти у щурів спостерігали занепокоє-

Таблиця 2. Аналгетична активність похідних 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу на моделі «оцтовокислих корчів»

Сполука	Кількість корчів	M ± m	Аналгетична активність, %
Контроль	21	18,333 ± 2,517	–
	18		
	16		
	18,3*		
1	11	11,333 ± 2,517	38,25
	9		
	14		
	11,3*		
2	6	9,667 ± 3,215	47,54
	12		
	11		
	9,6*		
3	5	6,667 ± 3,786	63,93
	11		
	4		
	6,6*		
4	3	3,333 ± 0,578	81,96
	4		
	3		
	3,3*		
5	8	8,000 ± 2,000	56,28
	6		
	10		
	8*		
6	9	8,657 ± 3,512	53
	5		
	12		
	8,6*		
7	14	10,667 ± 3,055	42,07
	10		
	8		
	10,6*		
8С	12	7,000 ± 5,000	61,74
	7		
	2		
	7*		
Натрій метамізол	8	9,333 ± 1,528	49,18
	11		
	9		
	9,3*		

\*: середнє значення.

ність, через 2–3 хв після застосування почали з'являтися характерні рухи: мимовільні скорочення черевних м'язів живота, що чергувалися з розслабленням, витягування задніх кінцівок, прогинання спини тощо. Контрольна група тварин одержувала 0,9 % розчин натрій хлориду. Впродовж наступних 15 хв обрахували кількість таких корчів для кожної тварини.

У результаті спостереження за контрольною групою тварин визначили виникнення оцтовокислих корчів, що в середньому спровокували 18,3 специфічного руху протягом 15 хвилин (табл. 2). Цей ефект пов'язаний із виникненням вісцерального болю.

Опрацювання експериментальних даних передбачало обчислення середніх арифметичних значень (M) і визначення їхніх похибок ( $\pm m$ ).

**Вплив досліджуваних сполук на аналгетичну активність на експериментальній «формаліновій» моделі.** Встановили, що внутрішньом'язове введення формаліну викликає реакцію на больовий подразник в інтактних тварин і виявляється підняттям пошкодженої задньої кінцівки та її рухами (1 стадія), а також покусанням та облизуванням (2 стадія).

Загальна тривалість болю становила  $5,12 \pm 0,13$  хв. Після цього тварини заспокоювались і близько 20 хв не виявляли жодних змін поведінкових реакцій. Потім знову спостерігали виникнення ознак больової реакції, що клінічно виявлялися в 2 фазу; їхня загальна тривалість становила  $32,10 \pm 1,23$  хв. У значної частини щурів після закінчення терміну спостереження (після 60 хв) ознаки болю не вщухали.

У контрольних тварин, яким внутрішньоочеревинно вводили розчинники, зберігалися всі названі клінічні прояви больової реакції, які за ступенем виразності та тривалістю латентних періодів I та II фази не відрізнялися від інтактних.

Знеболювальну дію сполук оцінювали за зміною (%) показників тривалості латентного періоду та тривалості фази (у %) (табл. 3). Як препарат порівняння застосували натрій метамізол у дозі 4 мг/кг, який вводили внутрішньоочеревинно.

У результаті дослідження з використанням формалінової моделі больового запалення встановили: 6-(2,6-дихлорофеніл)-3-(3-метилпіразол-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тіадіазин-7-етанова кислота (3) та її ізопропіловий естер (4) виявились дещо активнішими, ніж препарат порівняння анальгін. При цьому кислота (3) виявилась активнішою порівняно з її естером (4). Привернув увагу також проп-2-іл 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)-тіо)пропаноат (8), який за активністю лише незначно поступається анальгіну.

Разом із тим, ізомерна структура до сполуки 8, в якій S-алкільний фрагмент більш розгалужений, а залишок спирту в естерній групі – з меншою кількістю атомів Карбону (7), мав значно нижчу активність. Найменш активними виявились тіоли 1 та 2, що підкреслює необхідність функціоналізації меркаптогрупи для підвищення імовірності створення високоактивних сполук.

Таблиця 3. Антиноцицептивна активність досліджуваних сполук при пероральному введенні на формаліновій моделі болювого запалення

Умови досліджу	I фаза		II фаза	
	Латентний період, хв	Тривалість фази, хв	Латентний період, хв	Тривалість фази, хв
Інтактні тварини	1,65 ± 0,37	5,12 ± 0,13	20,7 ± 2,43	32,1 ± 1,23
Контроль (0,9 % розчин NaCl)	1,66 ± 0,27	5,18 ± 0,63	21,4 ± 1,20	32,6 ± 1,07
Натрій метамізол, 4 мг/кг, в/оч	1,81 ± 0,23**	5,34 ± 0,54**	26,5 ± 1,85*	18,45 ± 1,97*
1	1,72 ± 0,14**	5,41 ± 0,21**	22,6 ± 1,16	31,18 ± 0,67
2	1,79 ± 0,54**	5,12 ± 0,34**	23,1 ± 0,95	29,78 ± 0,83
3	1,74 ± 0,22**	5,27 ± 0,24**	33,1 ± 0,48	12,76 ± 2,87
4	1,89 ± 0,35**	5,09 ± 0,11**	36,25 ± 1,71*	8,78 ± 1,67*
5	1,79 ± 0,13**	5,21 ± 0,32**	25,8 ± 2,11	17,93 ± 0,77
6	1,77 ± 0,87**	5,35 ± 0,11**	26,8 ± 1,64*	16,83 ± 1,22*
7	1,68 ± 0,11**	5,24 ± 0,12**	24,2 ± 1,15*	27,65 ± 1,27*
8	1,81 ± 0,66**	5,23 ± 0,53**	28,1 ± 0,21*	15,56 ± 0,89*

\*:  $p < 0,05$  порівняно з контролем; \*\*:  $p < 0,10$  порівняно з контролем (визначили як тенденцію).

## Обговорення

Дослідження анальгетичної активності на зазначених моделях підтвердили правильність вибору ряду сполук для наступних *in vivo* експериментів після попередніх прогностичних досліджень. Найактивнішою виявилася сполука, що в структурі поєднує конденсовану систему на основі 1,2,4-тріазолу та піразоловий фрагмент, а також складнофірну (або карбоксильну) групу та 2,6-дихлорофенільний замісник. Зауважимо, що не вдалось достеменно визначити найбільш сприятливу функціональну групу (карбоксильну або естерну) для цього виду активності. Відомості щодо цього на двох моделях, що вивчали, дещо різняться. Втім, обидві сполуки з 2,6-дихлорофенільним замісником виявилися доволі активними. Це обґрунтовує актуальність їх наступного вивчення. Вихідні тіюли виявились очікувано найменш активними. Серед менш активних – сполука 7; можливо, це пов'язано з наявністю розгалуженого алкільного замісника в молекулі.

Результати, що одержали, показали: на моделі формалінового тесту в шурів сполуки мали передусім знеболювальну дію, що більшою мірою виявилась у II фазі змодельованого патологічного стану.

## Висновки

1. Встановили оптимальні умови синтезу та структурної модифікації 4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 4-аміно-5-(3-(3-фторофеніл)піразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Це дало змогу одержати 2-((4-аміно-5-(3-метилпіразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканові кислоти та їхні естери, а також [1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-етанової кислоти та її ізопропілового естеру (4). Це дало змогу встановити привілейовані фармакофори та синтони для конструювання сполук з анальгетичною активністю в ряду похідних 1,2,4-тріазолу.

2. Експериментальні дослідження показали, що в умовах «оцтовокислих корчів» і на моделі формалінового запалення найбільший анальгетичний потенціал виявився у 6-(2,6-дихлорофеніл)-3-(3-метилпіразол-5-іл)-[1,2,4]-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-етанової кислоти (3) та її ізопропілового естеру (4). Це дало змогу встановити привілейовані фармакофори та синтони для конструювання сполук з анальгетичною активністю в ряду похідних 1,2,4-тріазолу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Федотов С. О., аспірант каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
Карпенко Ю. В., старший викладач каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

## Information about authors:

Fedotov S. O., PhD-student of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0421-5303

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Karpenko Yu. V., Senior Lecturer of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4390-9949

## References

- Shcherbina, R., Panasenکو, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity

- of ylidenehydrazides of 2-((4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 45(3), 504-514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
2. Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C<sup>5</sup>atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1117-1121.
  3. Safonov, A. (2020). Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 242-252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
  4. Gotsulya, A., Zazharskyi, V., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O. & Brytanova, T. (2022). N'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(3), 149-155. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>
  5. Demchenko, S., Lesyk, R., Yadlovskiy, O., Holota, S., Yarmoluk, S., Tsyhankov, S., Demchenko, A. (2023). Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia Pharmaceutica*, 91(2), 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm91020026>
  6. Demchenko, S. A., Bobkova, L. S., & Yadlovskiy, O. E. (2021). Potentsiini protyzapalni i analhetychni zasoby v riadu pokhidnykh tryazolu: problemy ta perspektyvy [Potential anti-inflammatory and analgesic drugs from triazole derivatives line: problems and prospects]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 15(4), 239-248. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33250/15.04.239>
  7. Abdellatif, K. R. A., Abdelall, E. K. A., Elshemy, H. A. H., Philopes, J. N., Hassanein, E. H. M., & Kahk, N. M. (2021). Optimization of pyrazole-based compounds with 1,2,4-triazole-3-thiol moiety as selective COX-2 inhibitors cardioprotective drug candidates: Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory, ulcerogenicity, cardiovascular evaluation, and molecular modeling studies. *Bioorganic chemistry*, 114, 105122. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105122>
  8. Fadaly, W. A. A., Elshaier, Y. A. M. M., Hassanein, E. H. M., & Abdellatif, K. R. A. (2020). New 1,2,4-Triazole/pyrazole hybrids linked to oxime moiety as nitric oxide donor celecoxib analogs: Synthesis, cyclooxygenase inhibition anti-inflammatory, ulcerogenicity, anti-proliferative activities, apoptosis, molecular modeling and nitric oxide release studies. *Bioorganic Chemistry*, 98, 103752. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103752>
  9. Bian, M., Ma, Q. Q., Wu, Y., Du, H. H., & Guo-Hua, G. (2021). Small molecule compounds with good anti-inflammatory activity reported in the literature from 01/2009 to 05/2021: a review. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36(1), 2139-2159. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1984903>
  10. Azim, T., Wasim, M., Akhtar, M. S., & Akram, I. (2021). An in vivo evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1, 2, 4 Triazole derivatives. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 304. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x>
  11. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(3), 268-274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
  12. Fedotov, S. O., & Hotsulia, A. S. (2023). Synthesis and properties of S-alkyl 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)-pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 16(1), 5-11. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273461>
  13. Fedotov, S. O., Hotsulia A. S. (2023). Synthesis and properties of 6-(2,6-dichlorophenyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylic acid and its salts. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2(42), 121-129. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.279460>
  14. Pryimenko, A. O., Vasyliiev, D. A., Kazunin, M. S., Pryimenko, B. O., Samura, I. B., & Prytula, R. L. (2015). Syntez, fizyko-khimichni vlastyvoli ta analhetychna diia amoniinykh solei 8-(hidroksymetyl)-3-metyl-1H-puryn-2,6-(3H,7H)-dionu [Synthesis, physicochemical properties and analgesic effect of ammonium salts of 8-(hydroxymethyl)-3-methyl-1H-purine-2,6-(3H,7H)-dione]. *Problemy viskovoï okhorony zdorovia*, 43, 239-246. [in Ukrainian].
  15. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. [Preclinical studies of drugs: guidelines]. Kyiv: Avitsenna. [in Ukrainian].
  16. Yam, M. F., Loh, Y. C., Oo, C. W., & Basir, R. (2020). Overview of Neurological Mechanism of Pain Profile Used for Animal "Pain-Like" Behavioral Study with Proposed Analgesic Pathways. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4355. <https://doi.org/10.3390/ijms21124355>





# Antioxidant, antimicrobial and antifungal activity of the obtained “Cachisept” tablets for resorption in the oral cavity for the treatment and prevention of dental caries

O. Yu. Maslov<sup>1</sup>, M. A. Komisarenko<sup>1</sup>, S. V. Ponomarenko<sup>2</sup>, S. V. Kolisnyk<sup>1</sup>,  
T. P. Osolodchenko<sup>2</sup>, T. A. Kostina<sup>2</sup>, Yu. S. Kolisnyk<sup>1</sup>, V. P. Moroz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, <sup>2</sup>Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine, Kharkiv

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article;  
E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Dental caries stands as a highly common chronic ailment affecting individuals globally, with susceptibility to this condition spanning their entire lifespan. Consequently, the search for novel medications aimed at treating and preventing dental caries holds significant importance in the field of pharmacy.

**The aim of the work** was to study the antioxidant, antimicrobial, and antifungal activity of the obtained oral tablets “Cachisept” for resorption in the oral cavity for the treatment and prevention of dental caries.

**Materials and methods.** The obtained tablets “Cachisept” with green tea leaf extract were the object of investigation. Antioxidant activity was established by the potentiometric method, and antimicrobial and antifungal activity was assessed by the agar well diffusion method.

**Results.** The level of antioxidant activity for tablets “Cachisept” was  $110.00 \pm 2.20$  mmol-eqv./m<sub>dry res</sub>, the obtained tablets had a high level of antioxidant activity according to Maslov’s conditional classification. *Staphylococcus aureus* ( $25.33 \pm 0.50$  mm), *Bacillus subtilis* ( $25.33 \pm 0.50$  mm) and *Streptococcus mutans* ( $25.33 \pm 0.50$  mm) were the most sensitive to the obtained “Cachisept” tablets, and the least – *Proteus vulgaris* ( $20.67 \pm 0.50$  mm), and it was observed strong growth inhibition in relation to the fungus *Candida albicans* ( $20.00 \pm 0.50$  mm).

**Conclusions.** The presented study has found that “Cachisept” tablets have a high level of antioxidant activity, and also have a high antimicrobial and antifungal effect against all investigated Gram-positive, Gram-negative bacteria, and the *Candida albicans* fungus. Thus, “Cachisept” tablets can be recommended for the treatment and prevention of dental caries.

**Key words:** tablets, green tea, dental caries, plant extract, Cachisept.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 213-216**

## Антиоксидантна, антимікробна та протигрибкова активність таблеток «Качісепт» для розсмоктування в ротовій порожнині для лікування та профілактики карієсу зубів

О. Ю. Маслов, М. А. Комісаренко, С. В. Пономаренко, С. В. Колісник, Т. П. Осолодченко,  
Т. А. Костіна, Ю. С. Колісник, В. П. Мороз

Карієс зубів – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людей у всьому світі; люди схильні до цього захворювання протягом усього життя. Тому пошук нового препарату для лікування та профілактики карієсу зубів залишається актуальним для фармації.

**Мета роботи** – вивчити антиоксидантну, антимікробну та протигрибкову активність отриманих таблеток «Качісепт» для розсмоктування в ротовій порожнині для лікування та профілактики карієсу зубів.

**Матеріали та методи.** Об’єкт дослідження – таблетки «Качісепт» з екстрактом листя зеленого чаю. Антиоксидантну активність встановили потенціометричним методом, антимікробну та протигрибкову дії – методом «колодязів».

**Результати.** Рівень антиоксидантної активності для таблеток «Качісепт» становив  $110,00 \pm 2,20$  ммоль-екв./м<sub>екст</sub>; визначили, що отримані таблетки мають високий рівень антиоксидантної активності за умовною класифікацією Маслова. *Staphylococcus aureus* ( $25,33 \pm 0,50$  мм), *Bacillus subtilis* ( $25,33 \pm 0,50$  мм) і *Streptococcus mutans* ( $25,33 \pm 0,50$  мм) виявилися найбільш чутливими до таблеток «Качісепт», найменш чутливі – *Proteus vulgaris* ( $20,67 \pm 0,50$  мм); щодо грибка *Candida albicans* ( $20,00 \pm 0,50$  мм) спостерігали сильне інгібування росту.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/285425>

UDC 615.281/.282:615.322:615.453.6]:616.314-002-084/-085  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.285425](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.285425)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 213-216**

**Key words:** tablets, green tea, dental caries, plant extract, Cachisept.

\*E-mail: [alexmaslov392@gmail.com](mailto:alexmaslov392@gmail.com)

Received: 02.08.2023 // Revised: 23.08.2023 // Accepted: 28.08.2023

**Висновки.** У результаті дослідження встановлено, що таблетки «Качісепт» мають високий рівень антиоксидантної активності, а також характеризуються значною антимікробною і протигрибковою дією проти всіх досліджених грам-позитивних, грам-негативних бактерій і грибка *Candida albicans*. Отже, таблетки «Качісепт» можуть бути рекомендовані для лікування та профілактики карієсу зубів.

**Ключові слова:** таблетки для розсмоктування, листя зеленого чаю, карієс зубів, екстракт, Качісепт.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 213-216**

Dental caries represents a bacterial infectious ailment marked by an advancing demineralization procedure that impacts the mineralized structures of the tooth [1]. According to the literature, *Streptococcus mutans* is considered the main causative agent of caries, but recent studies have shown that this strain is only a small part of the oral microbiota [2]. The microbiota of the oral cavity is represented by various bacteria that belong to the following genera: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, and *Staphylococcus* [3].

Dental caries is the most common oral illness and the main cause of periodontal disease and tooth loss. According to the World Health Organization (WHO) in 2012, 60–90 % of school-age children worldwide have caries, and in adults – 30–80 % [4]. In Ukraine, the prevalence of caries in the adult population is 95–98 %, and in schoolchildren – 81.0–99.5 % [5].

To solve this urgent problem is the possibility of using medicinal plants. A potential medicinal plant for averting and managing dental caries is the green tea leaf. In our studies, it was found that green tea leaf is rich in catechins (epigallocatechin-3-O-gallate, epicatechin, (+)-catechin), flavonols (rutin, quercetin), organic (citric, oxalic acid) and phenylcarboxylic acids (gallic, quinic and caffeic acid) [6,7]. The main group of compounds in green tea leaf are catechins that have antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, and antifungal effects [8,9].

## Aim

Thus, the aim of the work was to study the antioxidant, antimicrobial, and antifungal activity of the obtained oral tablets “Cachisept” for resorption in the oral cavity for the treatment and prevention of dental caries.

## Materials and methods

Every solvents and additional chemicals employed in the investigation were of analytical quality.

The object of our study was tablets with green tea extract under the conditional name “Cachisept”, which was obtained at the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology (Series No. 22/09/21).

Potentiometric measurements were carried out using the HANNA 2550 pH meter (manufactured in FRG) equipped with a platinum electrode EZDO 50 PO (manufactured in Taiwan).

Strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, and *Candida albicans* 885/653 ATCC sourced from museum collections were employed, following estab-

lished guidelines for evaluating the antimicrobial effectiveness of medications.

The antibacterial activity of analyzed samples was carried out by the method of agar well diffusion [10,11,12]. We employed aqueous solutions of extracts at a concentration of 1 %. To compare the results, a control preparation was taken – a 1 % ethanol solution of Chlorophyllipt, which was produced by the Pharmaceutical Company “Zdorovye”, LTD (Kharkiv, Ukraine).

The antioxidant activity of analyzed samples was assessed with the potentiometric method [12,13]. The antioxidant activity was found using the subsequent formula and presented as: mmol-eqv./m<sub>extr</sub>:

$$AOA = \frac{C_{ox} - \alpha \times C_{red}}{1 + \alpha} \times K_{dil} \times 103 \times m_{extract}$$

where  $\Delta E$  – change of potential;  $F = 96485.33$  C/mol;  $R = 8.314$  J/mol  $\times$  K;  $T = 298$  K;  $n = 1$  (number of electrons);  $K_{dil}$  – dilution coefficient, mL;  $m_{extract}$  – extract mass in tablet, g;  $\alpha = C_{ox}/C_{red} \times 10^{(\Delta E - E_{ethanol})nF/2.3RT}$ ;  $E_{ethanol} = 0.0546 \cdot C_{\%} - 0.0091$ ;  $C_{\%}$  – ethanol concentration;  $C_{ox} = K_3[Fe(CN)_6]$  concentration, mol/L;  $C_{red} = K_4[Fe(CN)_6]$  concentration, mol/L.

For each experiment, five samples were subjected to analysis, with each assay conducted five times. The outcomes were presented as average values accompanied by confidence intervals. Statistical analysis was carried out using MS Excel 7.0 and Statistica 6.0 software.

## Results

We have developed an original composition of oral tablets with green tea leaf extract under the code name “Cachisept” (Ukrainian Patent for a utility model No. 151545 dated 11.08.2022) [14]. The composition of the tablets includes green tea leaf extract (10 % out of mass), polyvinylpyrrolidone extract (2 % out of mass), methylcellulose 101 (2 % out of mass), citral (1 % out of mass), calcium stearate (1 % out of mass) and sorbitol extract (84 % out of mass). The average tablet weight is  $800 \pm 24$  mg and the tablet diameter is 11 mm.

According to the results of the study, it was found that the antioxidant activity of the tablets “Cachisept” was more than 54 % than the reference drug “Ascorutin”. According to the developed conditional Maslov’s classification of the level of antioxidant activity [15], we determined that “Cachisept” tablets have a high level of antioxidant activity, and, in turn, the reference drug “Ascorutin” has a medium level (Table 1).

Table 1. Antioxidant activity of tablets “Cachisept” and reference drug

Samples	Antioxidant activity, mmol-eqv./m <sub>extr</sub>	Conditional level of antioxidant activity
“Cachisept”	110.00 ± 2.20	High
“Ascorutin”	51.10 ± 1.00	Medium

n = 5, p &lt; 0.05

Table 2. Antimicrobial and antifungal activity of tablets “Cachisept” and reference drug

Samples	Diameter of the growth retardation zone, mm						
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
“Cachisept”	25.33 ± 0.50	25.33 ± 0.50	23.67 ± 0.50	20.67 ± 0.50	21.67 ± 0.50	25.33 ± 0.50	20.00 ± 0.50
“Chlorophyllipt” (SSCM)	19.33 ± 0.50	19.33 ± 0.50	19.33 ± 0.50	17.67 ± 0.50	17.67 ± 0.50	19.33 ± 0.50	19.00 ± 0.50

n = 3, p &lt; 0.05

The experimental results showed that the obtained tablets “Cachisept” have a high antibacterial and antifungal activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Staphylococcus aureus* (25.33 ± 0.50 mm), *Bacillus subtilis* (25.33 ± 0.50 mm), and *Streptococcus mutans* (25.33 ± 0.50 mm) were the most sensitive to the obtained “Cachisept” tablets among all strains bacteria, and among Gram-negative bacteria, the growth of *Escherichia coli* was strongly inhibited (23.67 ± 0.50 mm). *Proteus vulgaris* (20.67 ± 0.50 mm) was the most resistant strain among bacteria to “Cachisept” tablets. Also, the results showed that “Cachisept” tablets strongly inhibit the growth of *Candida albicans* (20.00 ± 0.50 mm) (Table 2).

## Discussions

Saliva has not only antiseptic and immunological effects but also antioxidant activity. The antioxidant system of saliva consists of various enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase) and other substances (vitamin E, C).

Ahmadi-Motamayel F. et al. [16] studied the total antioxidant capacity (TAC) of saliva in children aged 12–14 years with and without dental caries. The research showed that TAC was higher in children with caries than in children with healthy teeth. This fact is due to the fact that when the dentin of the tooth is damaged, the level of reactive oxygen species increases, which in response turns on the antioxidant mechanism of saliva, thereby increasing the level of antioxidant activity.

Thus, for the treatment of dental caries, the drug must have an antioxidant effect. In our studies, it was found that “Cachisept” tablets had a high level of antioxidant effect, so our drug can be used for the treatment and prevention of dental caries.

The development of dental caries directly depends on the microbiota of the oral cavity. Recent studies have examined the interaction between *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. Ren Z. et al. [17] showed that bacterial and fungal cells form stable conglomerates in saliva. At the initial stages of tooth colonization, the pseudomycelium of the fungus “walks” with hyphae along the substrate, carrying bacterial

cells on itself. This unusual type of movement increases the rate of colonization by a factor of three and the rate of development of dental caries by a factor of two.

In recent years, there has been growing evidence that not only acid-producing bacteria but also *Candida* fungi contribute to the development of inflammatory diseases of the oral mucosa and the occurrence of dental caries, despite the fact that *Candida albicans* itself does not destroy teeth. Hence, in the context of treating and preventing dental caries, the medication should not solely suppress bacterial growth but also effectively hinder *Candida* genus fungi. *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* were highly sensitive to “Cachisept” tablets, which indicates the possibility of using our drug in the treatment and prevention of dental caries.

## Conclusions

1. In the presented research, it was found that “Cachisept” tablets had a high level of antioxidant activity.
2. Tablets “Cachisept” had a high antibacterial and antifungal activity against all investigated Gram-positive, Gram-negative bacteria and the fungus *Candida albicans*.
3. Grounded on the results of the investigation, “Cachisept” tablets can be recommended for the treatment and prevention of dental caries.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Information about authors:

Maslov O. Yu., PhD, Assistant of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9256-0934

Komisarenko M. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1161-8151

Ponomarenko S. V., PhD, Leader researcher of Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: 0000-0003-3994-3500

Kolisnyk S. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4920-6064

Osolodchenko T. P., PhD, Head of Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: 0000-0001-7258-3880

Kostina T. A., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5048-8575

Kolisnyk Yu. S., PhD, Associate Professor of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-6057-3447

Moroz V. P., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3392-9636

#### Відомості про авторів:

Маслов О. Ю., асистент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Комісаренко М. А., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Пonomarenko С. В., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, Україна.

Колісник С. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Осолодченко Т. П., канд. біол. наук, зав. лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, Україна.

Костіна Т. А., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Колісник Ю. С., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.



Мороз В. П., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

#### References

1. Veiga, N., Aires, D., Douglas, F., Pereira, M., Vaz, A., Rama, L., Silva, M., Miranda, V., Pereira, F., Vidal, B., Plaza, J., & Bexiga, F. (2016). Dental Caries: A Review. *Journal of dental and oral health*, 2(5), 1-3.
2. Karpiński, T. M., & Szkaradkiewicz, A. K. (2013). Microbiology of dental caries: M21-M24. *Review Journal of Biology and Earth Sciences*, 3(1), M21-M24. Retrieved from <http://www.journals.tmkarpinski.com/index.php/jbesorhttp://jbes.strefa.pl>
3. Simón-Soro, A., & Mira, A. (2015). Solving the etiology of dental caries. *Trends in Microbiology*, 23(2), 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.10.010>
4. Zadorozhna, I. V., & Povoroznyuk, V. V. (2014). Poshyrenist ta intensyvniat kariiesu zubiv u ditei Ukrainy: rezultaty kliniko-epidemiologichnoho obstezhennia [Prevalence and intensity of dental caries in children of Ukraine: results of a clinical and epidemiological survey]. *Problemy osteolohii*, 16(4), 55-60. [in Ukrainian].
5. Bida, O. V., Struk, V. I., & Zabuha, Yu. I. (2013). Analiz stanu stomatologichnoho zdorovia ta rivnia zuboprotezuvannia naselennia Ukrainy [Analysis of the state of dental health and the level of dental prosthetics of the population in Ukraine]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO im. P. L. Shupyka*, 22 (1), 370-377. [in Ukrainian].
6. Maslov, O. Y., Komisarenko, M. A., Kolisnyk, Y. S., & Kostina, T. A. (2021). Determination of catechins in green tea leaves by HPLC compared to spectrophotometry. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 19(3), 28-33. <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.238177>
7. Maslov, O. Yu., Kolisnyk, S. V., Komisarenko, M. A., Akhmedov, E. Y., Poluian, S. M., & Shovkova, Z. V. (2021). Study of flavonoids and phenolic acids in green tea leaves. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(3), 287-291. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.240287>
8. Maslov, O. Yu., Kolisnyk, S. V., Komissarenko, M. A., Komissarenko, A. M., Osolodchenko, T. P., & Ponomarenko, S. V. (2022). In vitro antioxidant and antibacterial activities of green tea leaves (*Camellia sinensis* L.) liquid extracts. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 64-67. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6634846>
9. Maslov, O. Yu., Komisarenko, M. A., Golik, M. Yu., Kolisnyk, S. V., Altukhov, A. A., Baiurka, S. V., Karpushina, S. A., Tkachenko, O., & Kolisnyk, I. (2023). Study of total antioxidant capacity of red raspberry (*Rubus idaeus* L.) shoots. *Vitae*, 30(1). <https://doi.org/10.17533/udea.vitae.v30n1a351486>
10. Volianskyi, Yu. L., Shyrobokov, V. P., Biriukova, S. V. et al. (2004). Vychennia spetsyfichnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv [The study of the specific activity of antimicrobial drugs]. Kyiv.
11. Volianskyi, Yu. L., Myronenko, L. H., Kalinichenko, S. V., Skliar, N. I., Kolokolova, O. B., Tkach, L. V., & Peretiatio, O. H. (2006). *Standartyzatsiia pryhotuvannia mikrobnykh suspenzii* [Standardization of the preparation of microbial suspensions]. Newsletter of innovations in health care No 163-2006. Kharkiv: Ukrmedpatentinform.
12. Maslov, O. Yu., Komisarenko, M. A., Kolisnyk, S. V., Golik, M. Y., Tsapko, Y. O., & Akhmedov, E. Yu. (2022). Determination of the extraction frequency of green tea leaves by the antioxidant method. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 20(1), 28-34. <https://doi.org/10.24959/ophcj.22.252320>
13. Maslov, O. Yu., Kolisnyk, S. V., Komisarenko, M. A., Kolisnyk, O. V., & Ponomarenko, S. V. (2021). Antioxidant activity of green tea leaves (*Camellia sinensis* L.) liquid extracts. *Pharmacologyonline*, 3, 291-298. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7813115>
14. Maslov, O. Yu., Kolisnyk, S. V., Komisarenko, M. A., Ponomarenko, S. V., Osolodchenko, T. P., Poluian, S. M., Moroz, V. P., Pohosian, O. H., Karpova, S. P., & Bondarenko, N. Yu. (2022). *Sposib oderzhannia kofeinu, yakyi proiavliaie antymikrobnu diiu, z lystia zele-noho chaiu* [The method of obtaining caffeine, which exhibits an antimicrobial effect, from green tea leaves]. Ukraine Patent UA 151547. Retrieved from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1701487/>
15. Maslov, O. Yu., Kolisnyk, S. V., Komisarenko, M. A., Altukhov, O. O., Dynnyk, K. V., & Stepanenko, V. I. (2021). Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(2), 215-219. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233306>
16. Ahmadi-Motamayel, F., Goodarzi, M., Hendi, S., Kasraei, S., & Moghimbeigi, A. (2013). Total antioxidant capacity of saliva and dental caries. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, Стаття e553-e556. <https://doi.org/10.4317/medoral.18762>
17. Ren, Z., Jeckel, H., Simon-Soro, A., Xiang, Z., Liu, Y., Cavalcanti, I. M., Xiao, J., Tin, N.-N., Hara, A., Drescher, K., & Koo, H. (2022). Interkingdom assemblages in human saliva display group-level surface mobility and disease-promoting emergent functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(41), e2209699119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209699119>



# Вплив нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус гризунів

I. В. Боцула <sup>1,B,C,D</sup>, I. В. Кіреєв <sup>1,A,E,F</sup>, О. М. Кошовий <sup>\*1,A,E</sup>, В. А. Чебанов <sup>2,A,E</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, <sup>2</sup>Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Тривожні розлади – одна з найпоширеніших груп психіатричних захворювань. Вони виникають у людей незалежно від статі, віку та соціального статусу, призводять до значних особистих і суспільних витрат. Пошук нових фармакологічних методів лікування цих станів зумовлений актуальною медичною потребою покращити ефективність і профіль безпеки ансіолітичних препаратів. Завдяки тому, що бензодіазепіни та їхні похідні мають протитривожну, гіпно-седативну, антидепресивну, протисудомну й міорелаксантну властивості, їм належить провідне місце в лікуванні тривожних розладів. Важливим аспектом дослідження фармакологічної активності нових похідних тріазолобензодіазепінів є вивчення впливу на м'язовий тонус гризунів і координацію рухів.

**Мета роботи** – з'ясування впливу нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус гризунів у тесті «вертикальної сітки» та координацію рухів за допомогою ротарод-тесту.

**Матеріали та методи.** Об'єкти дослідження – 5 нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів. Перед застосуванням похідних в експериментах *in vivo* здійснили їх тритурацію з лактозою у співвідношенні 1:1000. Для відтворення моделі рухової поведінки гризунів використали тест «вертикальної сітки» та ротарод-тест (тест стержня, що обертається).

**Результати.** Визначили тенденцію до прояву міорелаксантного ефекту в тесті «вертикальної сітки». Показник загальної тривалості утримування на установках з'являється, істотно не відрізнявся у тварин із груп контролю та досліду в дозах 0,50 мг/кг та 0,75 мг/кг. Похідні MA-252, MA-253 та MA-254 у дозі 1 мг/кг скоротили загальну тривалість утримування на вертикальній сітці; це свідчить про їхню легку міорелаксантну дію. В тесті стержня, що обертається, похідне MA-253 у дозі 1 мг/кг збільшило час утримування на ротароді, що відбиває більшу фізичну витривалість тварин цих дослідних груп.

**Висновки.** У результаті дослідження не виявили негативний вплив похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на координацію рухів, встановили легкий міорелаксантний ефект у деяких із них. Це обґрунтовує доцільність наступних досліджень їхнього впливу на спонтанну рухову активність, а також визначення режиму дозування зі встановленням ефективної дози та її адаптацією для організму людини.

**Ключові слова:** тріазолобензодіазепін, міорелаксант, ротарод, вертикальна сітка, координація.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 3(43). С. 217-222

## The influence of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives on the muscle tone of rodents

I. V. Botsula, I. V. Kireyev, O. M. Koshovyi, V. A. Chebanov

Anxiety disorders represent one of the most prevalent categories of psychiatric illnesses, affecting individuals regardless of gender, age, or social standing. They result in substantial personal and societal costs. The pursuit of novel pharmacological approaches for treating these disorders is driven by the increasing medical necessity to enhance the effectiveness and safety profiles of anxiolytic medications. Due to the fact that benzodiazepines and their derivatives have anti-anxiety, hypnotic-sedative, antidepressant, anticonvulsant, and muscle relaxant properties, they occupy a leading place in the treatment of anxiety disorders. An essential aspect of investigating the pharmacological activity of new triazolobenzodiazepine derivatives is assessing their impact on rodent muscle tone and coordination of movements.

**The aim of the work** is to find out the influence of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives on the muscle tone of rodents in the “vertical grid” test and coordination of movements using the rotarod test.

**Materials and methods.** The objects of the study were 5 new derivatives of 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepines. Before conducting *in vivo* experiments, these derivatives were mixed with lactose at a ratio of 1:1000. The “vertical grid” test and rotarod test (rotating rod test) were used to reproduce the model of motor behavior of rodents.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287999>

UDC 615.31791:615.214/216  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.287999](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287999)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 217-222

**Key words:** triazolobenzodiazepines, neuromuscular agents, rotarod, vertical grid, coordination.

\*E-mail: [oleh.koshovyi@gmail.com](mailto:oleh.koshovyi@gmail.com)

Received: 31.08.2023 // Revised: 11.09.2023 // Accepted: 27.09.2023

**Results.** The presence of a tendency to the manifestation of a myorelaxant effect in the “vertical grid” test was established. The indicator of the total duration of detention at the facilities was similar and did not differ significantly in the control and experimental groups at doses of 0.50 mg/kg and 0.75 mg/kg. Derivatives MA-252, MA-253 and MA-254 at a dose of 1 mg/kg reduced the total duration of retention on the vertical grid, which indicates their mild muscle relaxant effect. In the rotating rod test, MA-253 derivative at a dose of 1 mg/kg increased the retention time on the rotarod, which demonstrates greater physical endurance of the animals of these experimental groups.

**Conclusions.** The study's findings indicated that the 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives did not exhibit an adverse impact on movement coordination. Some of these derivatives demonstrated a mild muscle relaxant effect. These results support the need for further research into their influence on spontaneous motor activity. Additionally, there's a necessity to determine the dosage regimen, establish an effective dose, and adapt it for human use.

**Key words:** triazolobenzodiazepines, neuromuscular agents, rotarod, vertical grid, coordination.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 217-222**

Тривожні розлади – одна з найпоширеніших груп психіатричних захворювань. Вони виникають у людей незалежно від статі, віку та соціального статусу, призводять до значних особистих і суспільних витрат [1,2]. Різні фактори (від постійного стресу на роботі чи навчання до встановлення складного діагнозу на термінальних стадіях, воєнні дії) можуть бути причиною змін стилю життя. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже 275 мільйонів людей у всьому світі мають тривожні розлади; це приблизно 3,6 % населення [3]. На жаль, ця кількість невпинно зростає на тлі військово-політичних подій, стрімкого розвитку суспільного життя, а також зважаючи на моральні аспекти поведінкових реакцій окремої людини [4,5].

Пошук нових фармакологічних методів лікування цих станів зумовлений актуальною медичною потребою покращити ефективність і профіль безпеки анксиолітичних препаратів [6,7,8,9,10,11]. Бензодіазепінам і їхнім похідним належить провідна роль у лікуванні тривожних розладів завдяки протитривожній, гіпно-седативній, антидепресивній, протисудомній і міорелаксативній властивостям. Частіше їх застосовують для анестезії, лікування гострої алкогольної абстиненції, тривожних розладів і безсоння [12].

Підвищення м'язового тону – доволі часта ознака станів тривоги в людей, що може спричинити виникнення болю, включаючи головний. Зауважимо, що саме він нерідко турбує пацієнтів із тривожними станами [13]. Тому під час дослідження фармакологічної активності нових сполук цієї терапевтичної групи важливо вивчати їхній вплив на м'язовий тонус.

## Мета роботи

З'ясування впливу нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус гризунів у тесті «вертикальної сітки» та координацію рухів за допомогою ротарод-тесту.

## Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – 5 нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів (під шифром MA-252, MA-253, MA-254, MA-255 та MA-261), що синтезовані під керівництвом завідувача відділу органічної та біоорганічної

хімії ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» доктора хімічних наук, професора В. А. Чебанова. Синтез і фізико-хімічні властивості нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів описано в роботі М. А. Мазур та ін. [14]. Формули будуть захищені патентами. Перед застосуванням похідних в експериментах *in vivo* здійснили титрацію похідних із лактозою у співвідношенні 1:1000.

Дослідження здійснили на білих безпородних мишах масою тіла 20–40 г, яких утримували в віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Тварин утримували у добре вентильованому приміщенні при звичному харчуванні, вільному доступі до їжі та з забезпеченням відповідного дня гризунів 12-годинного циклу.

Мишей рандомно поділили на групи по 6 особин у кожній: 1 – контрольна, тварини якої отримували відповідний об'єм дистильованої води; 15 дослідних груп, де мишам вводили водний розчин похідного тріазолобензодіазепіну в дозах 0,50 мг/кг, 0,75 мг/кг та 1 мг/кг; група порівняння, тварини якої отримували гідазепам у дозі 1 мг/кг.

Як препарат порівняння обрали класичний анксиолітик ряду похідних бензодіазепінів гідазепам (Гідазепам ІС, таблетки 0,02, Інтерхім, Україна). Під час скринінгових досліджень анксиолітичної активності нових похідних тріазолобензодіазепінів встановлено, що умовнотерапевтична доза відповідає діапазону до 1 мг/кг включно. Зважаючи на це, обрали дозу 1 мг/кг для препарату порівняння гідазепаму.

Інтервал між введенням розчину, що вивчали, та початком експерименту становив 1 годину для кожної миші. Експеримент здійснили, дотримуючись «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей». Дослідження схвалено комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол від 02.10.2020 № 4) [15,16].

Рухова поведінка опосередковується складною нейронною мережею, що починається у корі головного мозку та закінчується в скелетних м'язах. Різні нейронні центри (асоціативна кора, сенсомоторна кора, підкіркові ядра, мозочок або стовбур мозку) мають складну систему постійної комунікації, організують рухи частин тіла [17].

Таблиця 1. Вплив нових похідних на м'язовий тонус гризунів у тесті «вертикальної сітки»

Група тварин	Доза, мг/кг	Час утримування на сітці, с	Кількість болюсів
Контроль	–	15,3 ± 0,3	0,5 ± 0,1
МА-252	0,5	14,0 ± 0,4	0,5 ± 0,1
	0,75	13,7 ± 0,3	0,5 ± 0,1
	1,00	11,8 ± 0,5*	0,0 ± 0,0
МА-253	0,50	14,5 ± 0,6	0,0 ± 0,0
	0,75	13,3 ± 0,5	0,5 ± 0,1
	1,00	11,2 ± 0,3*	0,3 ± 0,1
МА-254	0,50	14,7 ± 0,4	0,0 ± 0,0
	0,75	14,3 ± 0,5	0,8 ± 0,1
	1,00	10,3 ± 0,4*	0,5 ± 0,1
МА-255	0,50	14,7 ± 0,4	1,2 ± 0,2
	0,75	14,2 ± 0,4	1,0 ± 0,1
	1,00	12,3 ± 0,6	0,5 ± 0,1
МА-261	0,50	15,0 ± 0,6	0,7 ± 0,1
	0,75	17,0 ± 0,3	0,0 ± 0,0
	1,00	15,5 ± 0,7	0,0 ± 0,0
Гідазепам	1,00	11,0 ± 0,4*	0,0 ± 0,0

\*: вірогідна відмінність щодо групи контролю,  $p < 0,05$ .

Для відтворення моделі рухової поведінки гризунів використовують тест «вертикальної сітки» та ротарод-тест (тест стержня, що обертається) [18].

Дослідження впливу нових похідних триазолобензодіазепінів на тонус скелетних м'язів у гризунів здійснили за допомогою тесту «вертикальної сітки», що є одним із бліц-тестів для виявлення міорелаксантих властивостей сполук, а також здатності тварини витримувати статичні навантаження [19,20]. Тест ґрунтується на спостереженні за тваринами, які при підсаджуванні на металеву сітку, розміщену вертикально, здатні на ній утримуватися. Для цього тварину розміщували на металевому сітчастому екрані розміром 50 см × 20 см у горизонтальному положенні, потім переводили у вертикальне, тримаючи екран за край. Реєстрували загальний час тримання на сітці та кількість дефекацій, що є проявом емоційної складової поведінкових реакцій гризуна.

Вплив сполук на м'язовий тонус і координацію рухів також вивчали за допомогою ротарод-тесту. Він запропонований Дунхам та Мією в 1957 році, є легким для постановки під час вивчення міорелаксантих якостей нових сполук, забезпечує швидке та просте перше оцінювання їхнього впливу на поведінку тварин, нервово-м'язову координацію [21,22]. Час, проведений на приладі, часто використовують як індекс атаксії або седації [23,24]. Прилад складається з дерев'яного стержня завдовжки 75 см, діаметр – 2 см; стержень розділений на 6 окремих секцій пластиковими дисками, піднесений над поверхню столу на висоту 50 см для запобігання зістрибуванню тварин. Електромотор, вал якого кріпиться безпосередньо до

стержня, забезпечує його обертання з постійною швидкістю 10 обертів на хвилину. Критерій оцінювання впливу досліджених речовин на м'язовий тонус і координацію рухів – час утримування тварин на стержні та кількість мишей, що за певні проміжки часу (до 1 хв, 2 хв, 3 хв, 4 хв) впали з нього [23,25].

Результати наведено як середнє значення та стандартне відхилення. Різницю між групами аналізували за допомогою критерію Стюдента (для нормального розподілу даних). Статистично значущими вважали зміни при  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними, що наведені в таблиці 1, похідні в дозах 0,50 мг/кг і 0,75 мг/кг не мали суттєвого впливу на скелетні м'язи мишей, оскільки не виявили достовірних відмінностей за показниками цих експериментальних груп порівняно з групою контролю. Втім, виявили тенденцію до прояву міорелаксантих властивостей зі збільшенням дози, введеної тваринам. Після введення похідних МА-252, МА-253 і МА-254 у дозі 1 мг/кг визначили зменшення часу перебування тварини на вертикальній сітці на 23 %, 27 % і 33 % відповідно порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Це спостереження може свідчити про наявність м'язового впливу на тонус скелетних м'язів у гризунів. Гідазепам (відомий анксиолітик) у цьому дослідженні виявив міорелаксантих ефект у гризунів – тривалість утримування становила 11 секунд. Це на 28 % менше за тривалість

Таблиця 2. Вплив нових похідних на координацію рухів і м'язовий тонус тварин у ротарод-тесті

Група тварин	Доза, мг/кг	Загальна тривалість утримування, с	Кількість тварин, що впали з ротароду, абс/%, n = 6			
			До 1 хв	До 2 хв	До 3 хв	До 4 хв
Контроль	–	144,3 ± 5,6	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
MA-252	0,50	145,7 ± 3,2	0 / 0 %	2 / 33,4 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	0,75	147,5 ± 4,9	0 / 0 %	2 / 33,4 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	1,00	159,5 ± 5,7	0 / 0 %	1 / 16,7 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
MA-253	0,50	166,8 ± 4,9	0 / 0 %	0 / 0 %	3 / 50,1 %	6 / 100 %
	0,75	181,7 ± 4,4	0 / 0 %	2 / 33,4 %	2 / 33,4 %	6 / 100 %
	1,00	187,8 ± 3,9*	0 / 0 %	0 / 0 %	2 / 33,4 %	6 / 100 %
MA-254	0,50	148,5 ± 3,9	0 / 0 %	0 / 0 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	0,75	169,5 ± 5,1	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
	1,00	169,8 ± 3,2	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
MA-255	0,50	161,7 ± 4,8	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
	0,75	163,7 ± 3,8	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
	1,00	169,5 ± 3,7	0 / 0 %	0 / 0 %	3 / 50,1 %	6 / 100 %
MA-261	0,50	147,2 ± 4,2	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	0,75	141,3 ± 5,1	0 / 0 %	2 / 33,4 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	1,00	147,8 ± 5,2	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
Гідазепам	1,00	148,3 ± 4,9	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %

\*: вірогідна відмінність щодо групи контролю,  $p < 0,05$ .

утримування тварин із групи контролю ( $p < 0,05$ ). Зміни емоційного компонента, що визначають за кількістю болюсів, не спостерігали в жодній із груп дослідження щодо контролю ( $p > 0,05$ ).

Згідно з результатами тесту стрижня, що обертається (табл. 2), порушень координації рухів і м'язового тону не виявили в усіх групах дослідження. Так, тварини, що отримували похідні триазолобензодіазепіну, трималися на ротароді на рівні з мишами групи контролю. Загальна тривалість утримування тварин на приладі при введенні похідного MA-253 у дозі 1 мг/кг зросла на 30 % щодо показника особин контрольної групи; ці зміни статистично значущі ( $p < 0,05$ ). Загальна тривалість утримування на приладі тварин, що отримували гідазепам, – на рівні з таким у контрольних тварин.

Судячи з розподілу тварин, які впали з приладу, гризуни, що отримували водний розчин похідного MA-253 у дозі 1 мг/кг, довше утримувались на ротароді (станом на 3 хв, коли з шістьох дослідних тварин тільки двоє не втримались). Тварини жодної з груп не втримались довше ніж 4 хв.

## Обговорення

Незважаючи на високу ефективність застосування препаратів на основі бензодіазепінів та їхніх похідних, важливо продовжувати пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів з низькою токсичністю і мінімумом побічних реакцій.

Більшість препаратів характеризуються міорелаксантаю дією, що часто пов'язано з седативним ефектом. На фоні зниження рухової активності та проявів дослідницької діяльності можна оцінити їхній вплив на м'язовий тонус і координацію рухів гризунів. Цей ефект використовують у медицині для здійснення процедурної седатії та анестезії. Найпопулярніша комбінація бензодіазепінів та опіоїдів у процедурній седатії – мідазолам із фентанілом.

Здійснили метааналіз, порівняли безпеку й ефективність кетаміну та комбінації мідазолам + фентаніл [23]. Виявили, що кетамін забезпечує чудову аналгезію та амнезію, зберігаючи м'язовий тонус дихальних шляхів, рефлекси дихальних шляхів і спонтанне дихання, але його введення може викликати побічні реакції (марення, збудження й агресивність). Втім, ці ефекти можна нівелювати шляхом превентивного введення бензодіазепінів. Визначили, що саме комбінація мідазоламу й фентанілу спричинила меншу токсичність внаслідок застосування, її частіше обирають у клінічній практиці.

Міорелаксантий ефект бензодіазепінів може бути клінічно корисним. Зниження м'язового тону можливе без помітної втрати координації. Здійснили дослідження, де порівняли дію нітразепаму та тіококозиду в дозі 2–4 мг/кг. Встановили дозозалежну центральну міорелаксантаю дію обох сполук. Це можна застосувати під час лікування синдрому верхніх рухових нейронів, м'язового болю або спазмів від периферичних захворювань опорно-рухового апарату [13].



Наведені приклади підтверджують доцільність клінічного застосування бензодіазепінів як міорелаксантів, але не всі похідні її мають. Результати нашого дослідження показали, що нові тріазолобензодіазепіни в дозі 0,50 мг/кг і 0,75 мг/кг не мають значущого впливу на м'язовий тонус і координацію рухів гризунів у тестах вертикальної сітки та стрижня, що обертається. Показники, що оцінювали, у групах досліду не відрізнялися від параметрів контролю. Винятками є похідні MA-252, MA-253 і MA-254 у дозі 1 мг/кг, що скоротили загальну тривалість утримування тварини в тесті «вертикальної сітки». Це спостереження можна оцінити як м'який, легкий ефект названих похідних у дозі 1 мг/кг на тонус скелетних м'язів. У тесті стержня, що обертається, похідне тріазолобензодіазепіну MA-253 у дозі 1 мг/кг пролонгувало час утримування тварини на приладі. Це свідчить про вплив сполук на не спонтанну, а вимушену рухову діяльність. Тварини цієї дослідної групи показали більшу фізичну витривалість.

Отже, результати, що одержали, можуть свідчити про відсутність впливу на передачу збудження через нерво-м'язовий синапс або на центральні нервові утворення при введенні похідних у дозах 0,50 мг/кг і 0,75 мг/кг, можливу реалізацію міорелаксантних властивостей у вищій дозі внаслідок взаємодії з ГАМК-А рецептором (характерно для сполук з ансіолітичними та міорелаксантними ефектами), а також зростання фізичної витривалості в стресових умовах.

## Висновки

1. Дослідили вплив нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус і координацію рухів гризунів (мишей) у тесті «вертикальної сітки» та ротарод-тесті. Встановили тенденцію до прояву міорелаксантного ефекту в тесті «вертикальної сітки». Показник загальної тривалості утримування на установках зіставний, вірогідно не відрізнявся в групах контролю та досліду в дозах 0,50 мг/кг та 0,75 мг/кг. Похідні MA-252, MA-253 і MA-254 в дозі 1 мг/кг за цим критерієм показали зменшення, що свідчить про м'який вплив на тонус м'язів гризунів.

2. Під час тесту стержня, що обертається, встановлено збільшення часу утримування на приладі тварин, що отримували похідне MA-253 у дозі 1 мг/кг. Це оцінюємо як зростання фізичної витривалості гризунів і відсутність негативного впливу на координацію рухів.

3. У результаті дослідження не виявили негативний вплив похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на координацію рухів, встановили легкий міорелаксантний ефект у деяких із них. Це обґрунтовує доцільність наступних досліджень їхнього впливу на спонтанну рухову активність, а також визначення режиму дозування зі встановленням ефективної дози та її адаптацією для організму людини.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження є підґрунтям для розроблення препаратів на основі нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів для лікування тривожних розладів без впливу на координацію рухів.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», держреєстрація № 0114U000956 (2014–2018).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Боцула І. В., аспірантка каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5226-8699

Кіреєв І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5413-9273

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9545-8548

Чебанов В. А., д-р хім. наук, професор, перший заступник генерального директора з наукової роботи НДВ хімії функціональних матеріалів, ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7564-778X

## Information about authors:

Botsula I. V., PhD Student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Kireyev I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Koshovyi O. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Chebanov V. A., PhD, DSc, Professor, First Deputy General Director of State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine.

## References

1. Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 327-335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bandelow>
2. American Psychiatric Association. (2022). Anxiety Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision*. (5th ed., pp. 215-231). American Psychiatric Association.
3. World Health Organization. (2022, June 16). *World mental health report: transforming mental health for all*. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/356119>
4. International Organization for Migration. (2023). *Ukraine situation*. Retrieved March 1, 2023, from <https://reporting.unhcr.org/operational/situations/ukraine-situation>
5. International Organization for Migration. (2023). *Ukraine: IOM response 2022-2023*. Retrieved June 16, 2023, from <https://www.iom.int/ukraine-iom-response-2022-2023>
6. Griebel, G., & Holmes, A. (2013). 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nature reviews. Drug discovery*, 12(9), 667-687. <https://doi.org/10.1038/nrd4075>
7. Koshovyi, O., Raal, A., Kireyev, I., Tryshchuk, N., Iliina, T., Romanenko, Y., Kovalenko, S. M., Bunyatyan, N. (2021). Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts. *Plants*, 10, 230. <https://doi.org/10.3390/plants10020230>
8. Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, Containing methoxyphenyl substituents at c5atoms, Their antipyretic activity, Propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1117-1121.

9. Sameliuk, Y., Kaplaushenko, A., Diakova, F., Ostretsova, L., Nedorezaniuk, N., & Gutyj, B. (2022). Prospects For the Search For New Biologically Active Compounds Among the Derivatives of the Heterocyclic System of 1,2,4-Triazole. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(3), 175-186. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1019625>
10. Shepeta, Yu. L., Lozynskyi, A. V., Nektiehaiev, I. O., & Lesyk, R. B. (2019). Doslidzhennia antyeksudativnoi aktyvnosti S-alkilovanykh pokhidnykh 1,3,4-oksadiazol-2-tiolu [The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 266-269. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184184>
11. Safonov, A. A., & Nevmyvaka, A. V. (2020). Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 260-264. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207196>
12. Guina, J., & Merrill, B. (2018). Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *Journal of clinical medicine*, 7(2), 17. <https://doi.org/10.3390/jcm7020017>
13. Sayana, S. B., Sampathirao, Y., Munge, B., Moorthy, S., & Burli, K. (2018). Comparative study of centrally acting skeletal muscle relaxants nitrazepam and thicolchicoside in Albino mice. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(6), 1182. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20182103>
14. Mazur, M. O., Zhelavskiy, O. S., Zviagin, E. M., Shishkina, S. V., Musatov, V. I., Kolosov, M. A., Shvets, E. H., Andryushchenko, A. Y., & Chebanov, V. A. (2021). Effective microwave-assisted approach to 1,2,3-triazolobenzodiazepinones via tandem Ugi reaction/catalyst-free intramolecular azide-alkyne cycloaddition. *Beilstein journal of organic chemistry*, 17, 678-687. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.57>
15. Directive 2010/63. *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes*. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26>
16. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (8th ed.). National Academies Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
17. Lubrich, C., Giesler, P., & Kipp, M. (2022). Motor Behavioral Deficits in the Cuprizone Model: Validity of the Rotarod Test Paradigm. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11342. <https://doi.org/10.3390/ijms231911342>
18. Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A., & Koshovyi, O. (2020). Phytochemical Profile and Pharmacological Activities of Water and Hydroethanolic Dry Extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. Herb. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(6), 751. <https://doi.org/10.3390/plants9060751>
19. Deacon R. M. (2013). Measuring the strength of mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (76), 2610. <https://doi.org/10.3791/2610>
20. Koshovyi, O., Romanenko, Ye., & Komissarenko, A. (2016). The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*, 1(21), 1055-1059.
21. Castagné, V., Hernier, A. M., & Porsolt, R. D. (2014). CNS Safety Pharmacology. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.04931-x>
22. Rustay, N. R., Wahlsten, D., & Crabbe, J. C. (2003). Influence of task parameters on rotarod performance and sensitivity to ethanol in mice. *Behavioural brain research*, 141(2), 237-249. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00376-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00376-5)
23. Compton, D. R., & Hudzik, T. J. (2015). Neurochemistry of Abuse Liability Assessment and Primary Behavioral Correlates. In *Nonclinical Assessment of Abuse Potential for New Pharmaceuticals* (pp. 9-48). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420172-9.00002-3>
24. Romanenko, Ye. A., Koshovyi, O. M., Komissarenko, A. M., Golembiovska, O. I., & Gladyshev, Yu. I. (2018). The study of the chemical composition of the components of the motherwort herb. *News of Pharmacy*, (3), 34-38. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2222>
25. Romanenko, Y., Koshovyi, O., Ilyina, T., Borodina, N., & Melnyk, N. (2019). Standardization parameters of modified extracts from leonurus cardiaca herb. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 17(1), 17-23. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.157996>



# *In silico* оцінювання фармакодинамічної складової взаємодії S-алкілпохідних 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими біологічними мішенями

О. І. Панасенко<sup>1</sup><sup>A-D</sup>, В. М. Одинцова<sup>1</sup><sup>B-D</sup>, А. С. Гоцуля<sup>1</sup><sup>\*E,F</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Похідні 1,2,4-тріазолу відкривають широкі можливості для сучасних і прогресивних науковців для розроблення інноваційних лікарських засобів. Ці сполуки відомі своєю варіативністю та структурною гнучкістю, і це дає змогу науковцям експериментувати та створювати нові молекули з унікальними властивостями. Використання похідних 1,2,4-тріазолу під час створення лікарських засобів ґрунтується на їхній здатності взаємодіяти з біологічними системами та молекулярними мішенями. Ці сполуки можуть бути націлені на регулювання фізіологічних процесів, зменшення проявів патологічних станів або посилення необхідних біологічних реакцій. Спрямована модифікація структури похідних 1,2,4-тріазолу дає змогу створювати біологічно активні сполуки з поліпшеними властивостями.

**Мета роботи** – *in silico* дослідження й оцінювання можливої взаємодії віртуального ряду S-алкілпохідних 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими ферментними системами.

**Матеріали та методи.** Використали комп'ютерний метод (молекулярний докінг) прогнозування й оцінювання взаємодії між молекулою-лігандом і цільовою білковою структурою. Підготовку лігандів виконали за допомогою програм MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 та AutoDockTools-1.5.6. Підготовка ферменту передбачала застосування програмних пакетів Discovery Studio 4.0 та AutoDockTools-1.5.6. Безпосередньо молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Vina.

**Результати.** Сконструйовано віртуальний ряд S-алкілпохідних 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з потенційною можливістю створення біологічно активної субстанції. За допомогою програмного інструменту Vina визначено природу та кількість амінокислотних залишків активних центрів модельних ферментів, з якими координуються та зв'язуються запропоновані ліганди. У результаті докінгових досліджень визначили прогнозований афінитет до ланостерол-14 $\alpha$ -деметилази. Дещо поступається за якісними та кількісними показниками можливий вплив на рецепторну тирозинкіназу анапластичної лімфоми.

**Висновки.** Використовуючи метод молекулярного докінгу, встановили: S-алкілпохідні 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу мають досить значний потенціал до виявлення протигрибкової активності. Це обґрунтовує доцільність наступного синтезу цих сполук і поглибленого дослідження фунгістатичних і фунгіцидних властивостей. Результати докінгу до кінази анапластичної лімфоми свідчать про незначні перспективи у створенні протипухлинних агентів.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, дизайн, молекулярне моделювання.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 3(43). С. 223-230

## *In silico* evaluation of the pharmacodynamic component of the interaction of S-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol with some biological targets

O. I. Panasenko, V. M. Odyntsova, A. S. Hotsulia

Derivatives of 1,2,4-triazole open wide opportunities for modern and progressive scientists in the development of innovative medicines. These compounds are known for their variability and structural flexibility, which allows scientists to experiment and create new molecules with unique properties. The use of 1,2,4-triazole derivatives in the creation of drugs is based on their ability to interact with biological systems and molecular targets. These compounds can be aimed at regulating physiological processes, reducing manifestations of pathological conditions or enhancing necessary biological reactions. Directed modification of the structure of 1,2,4-triazole derivatives allows to create biologically active compounds with improved properties.

**The aim of the work** was to study *in silico* and to evaluate the possible interaction of a virtual series of S-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol with some enzyme systems.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287510>

UDC 547.792'367:615.31.015]:004.94  
DOI: 10.14739/2409-2932.2023.3.287510

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 223-230

Key words: 1,2,4-triazole, design, molecular models.

\*E-mail: [andrey.goculya@gmail.com](mailto:andrey.goculya@gmail.com)

Received: 05.09.2023 // Revised: 11.09.2023 // Accepted: 27.09.2023

**Materials and methods.** A computer method (molecular docking) for predicting and evaluating the interaction between a ligand molecule and a target protein structure. Ligand preparation was performed using MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8, and AutoDockTools-1.5.6 programs.

Enzyme preparation involved the use of Discovery Studio 4.0 and AutoDockTools-1.5.6 software packages. Direct molecular docking was performed using the Vina program.

**Results.** A virtual series of *S*-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol with the potential possibility of creating a biologically active substance has been constructed. Using the Vina software tool, the nature and number of amino acid residues of the active centers of model enzymes, with which the proposed ligands coordinate and bind, were determined. According to the results of docking studies, the predicted affinity for lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase was determined. The effect on the receptor tyrosine kinase of anaplastic lymphoma is somewhat inferior in terms of qualitative and quantitative indicators.

**Conclusions.** Using the method of molecular docking, it was established that *S*-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol have a fairly significant potential for the manifestation of antifungal activity, which justifies the further synthesis of these compounds and more in-depth study of fungistatic and fungicidal properties. Docking results for anaplastic lymphoma kinase show little promise in the development of anticancer agents.

**Key words:** 1,2,4-triazole, design, molecular models.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 223-230**

Розвиток хімії гетероциклічних сполук, зокрема похідних 1,2,4-тріазолу, протягом останніх десятиріч став особливо інтенсивним [1–14]. Це пояснюється їхньою високою та специфічною реакційною здатністю, розмаїттям можливостей щодо синтетичних перетворень, а також широким спектром цінних для практики властивостей [1–14].

Внесок цієї гетероциклічної системи у створення ефективних лікарських засобів складно переоцінити [5–10]. Широко відомі такі лікарські препарати, як флуконазол, вориконазол (протигрибкова активність), летрозол, анастразол (протиракова дія), тріазолам, алпразолам (транквілізатори), тіотріазолін (кардіо- та гепатопротекторний ефекти) тощо.

Шляхом введення різних функціональних груп можна доволі легко модифікувати систему 1,2,4-тріазолу. Це дасть змогу розробляти нові похідні з покращеною активністю, селективністю та фармакокінетичними властивостями [11,12,13,14].

Здатність структури 1,2,4-тріазолу до змін та його зв'язок з іншими фрагментами молекули відкриває широкі можливості для розроблення нових та ефективних лікарських засобів.

Взаємодію між біологічно активними речовинами та системами організму можна описати двома аспектами: фармакодинамікою, що вказує на вплив сполуки на біосистему, та фармакокінетикою, яка свідчить про вплив біосистеми на сполуку [15].

Фармакодинамічний компонент взаємодії полягає в тому, що ліганд, який впливає на конкретну мішень, може викликати фармакологічну або токсичну відповідь. З іншого боку, фармакокінетичний компонент описує взаємодію біосистеми з ксенобіотиком, включаючи його поглинання, розподіл, метаболізм і виділення [15].

## Мета роботи

*In silico* дослідження й оцінювання можливої взаємодії віртуального ряду *S*-алкілпохідних 5-метил-4-(*n*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими ферментними системами.

## Матеріали і методи дослідження

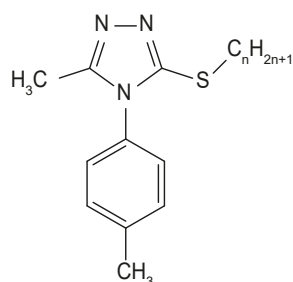
Для докінг-аналізу 3D моделей лігандів і рецепторів використали програмний пакет AutoDockTools [16,17,18]. Дані про структуру модельних ферментів отримали з бази даних Protein Data Bank (PDB) [18].

Раціональний підхід до синтезу біологічно активних сполук передбачає використання комп'ютерних методів і технологій для прогнозування, оптимізації властивостей сполук перед фізичним синтезом і тестуванням у лабораторних умовах. Один із таких методів – молекулярний докінг, що відіграє важливу роль у раціональному проектуванні нових біологічно активних сполук.

Молекулярний докінг – комп'ютерний метод, що моделює та прогнозує взаємодію між молекулою-лігандом (потенційно активною сполукою) та молекулою-мішенню (біомолекулою, наприклад, ферментом або рецептором). Цей метод дає змогу визначити, які молекулярні зміни можуть поліпшити взаємодію між лігандом і мішенню. Це може стати підґрунтям для раціонального проектування нових сполук із вищою активністю та вибірковістю.

Методологія процесу молекулярного докінгу передбачала три послідовних блоки:

- 1) підготовка ліганду:
  - побудова структурних формул сполук (MarvinSketch 6.3.0) і збереження їх у форматі \*.mol;
  - генерація 3D-структури сполук (HyperChem 8) з використанням методу молекулярної механіки MM+, напівемпіричного квантово-механічного методу PM3 та алгоритму Polak-Ribiere; молекули збережені у форматі \*.pdb;
  - конвертування pdb-файлів у формат \*.pdbqt (AutoDockTools-1.5.6).
- 2) підготовка ферментів:
  - видалення молекул води та ліганду з файлу (Discovery Studio 4.0); фермент збережений у форматі \*.pdb;
  - використання AutoDockTools-1.5.6 для конвертування pdb-файлу ферменту в формат \*.pdbqt.
- 3) молекулярний докінг:
  - проведення докінгу («Vina»);
  - візуалізація одержаних даних (Discovery Studio 4.0).



n = 0 (1), 1 (2), 2 (3), 3 (4), 4 (5), 5 (6), 6 (7), 7 (8), 8 (9), 9 (10), 10 (11)

Рис. 1. Загальна структура *in silico* сполук, що досліджували.

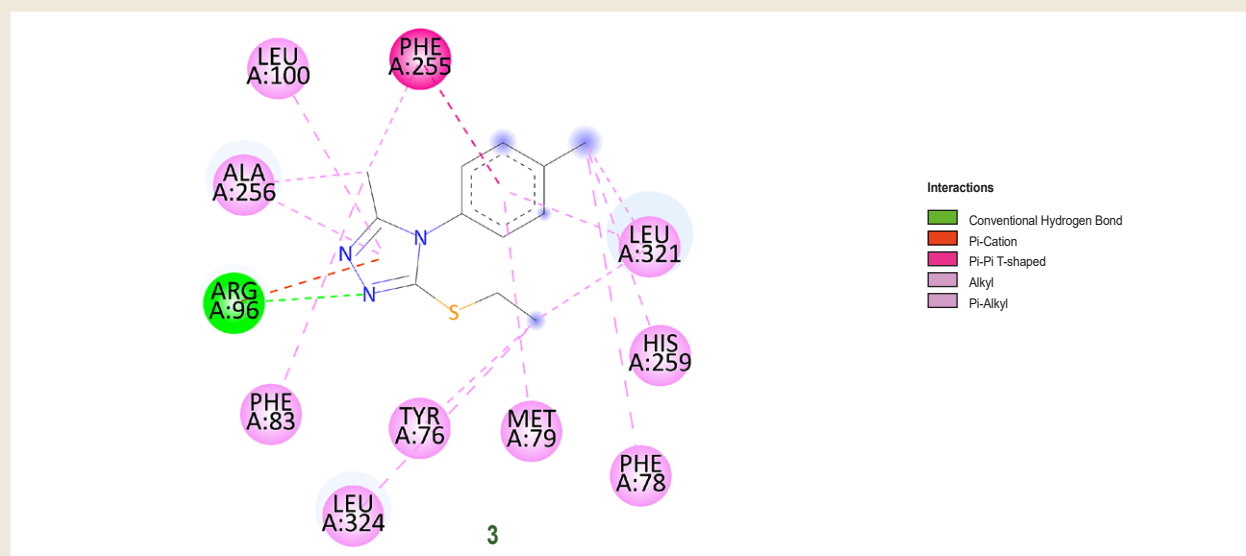


Рис. 2. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (3) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

Надзвичайно широкі можливості хімічної трансформації та висока вірогідність виявлення біологічної активності робить похідні 1,2,4-тріазолу досить привабливими для наукової роботи. Ретельний аналіз фахової наукової літератури дав змогу визначитися з цільовою групою речовин для *in silico* досліджень. Вибір зупинився на 4-(4-метилфеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолі та його S-алкілпохідних (рис. 1).

Як модельні ферментні системи обрали ланостерол 14α-деметилазу, з пригніченням активності якої пов'язують фунгіцидні властивості. Також вирішили оцінити можливий вплив синтезованих речовин на кіназу анапластичної лімфоми. Вибір ензимів пов'язаний зі структурою тріазоловмісних лікарських засобів, що характеризуються протигрибковою та протираковою активністю відповідно.

## Результати

У результаті оцінювання докінг-аналізу щодо ланостерол-14α-деметилази 5-метил-3-(етилтіо)-4-(*para*-толіл)-1,2,4-тріазолу (3) визначили взаємодії з амінокислотними залишками:

1) аланін ALA A: 276 (алкільна взаємодія з метильним замісником при тріазоловому фрагменті та  $\pi$ -алкільні взаємодії з названим гетероциклом);

2) аргінін ARG A: 96 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок з атомом Нітрогену тріазолового циклу);

3) гістидин HIS A: 259 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою *para*-толільного замісника);

4) лейцин LEU A: 100 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з фрагментом тріазолу), LEU A: 321 (алкільна взаємодія з тіостиловим замісником та  $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником), LEU A: 324 (алкільна взаємодія з тіостиловим замісником);

2) метіонін MET A: 79 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з ароматичним кільцем *para*-толільного замісника);

3) фенілаланін PHE A: 83 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з фрагментом тріазолу), PHE A: 255 ( $\pi$ - $\pi$  взаємодії з ароматичним кільцем *para*-толільного замісника та  $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою тріазолу) (рис. 2).

За даними скринінгу сполук 5 і 6 встановили такі взаємодії з залишками амінокислот: з аргініном ARG A: 96 ( $\pi$ -катіонна взаємодія з тріазоловим фрагментом); з лейцином LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з 4-метилфенільним

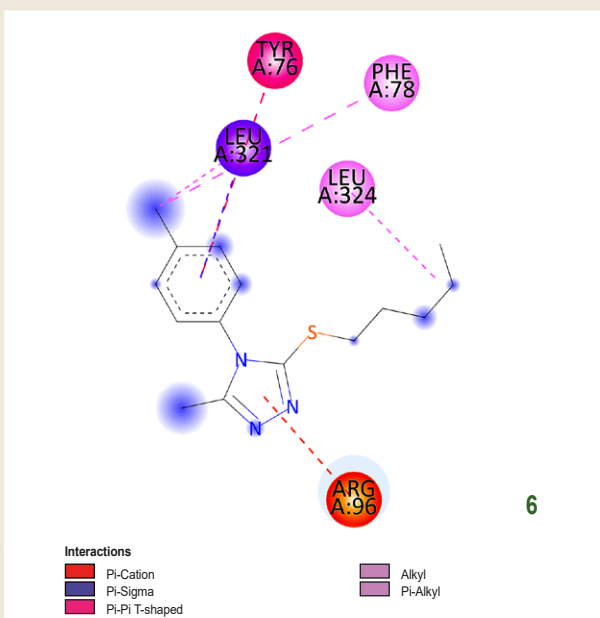
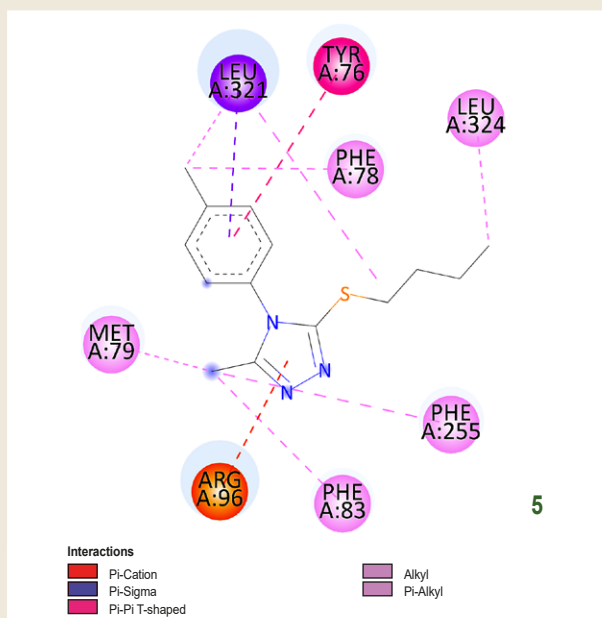


Рис. 3. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (5, 6) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

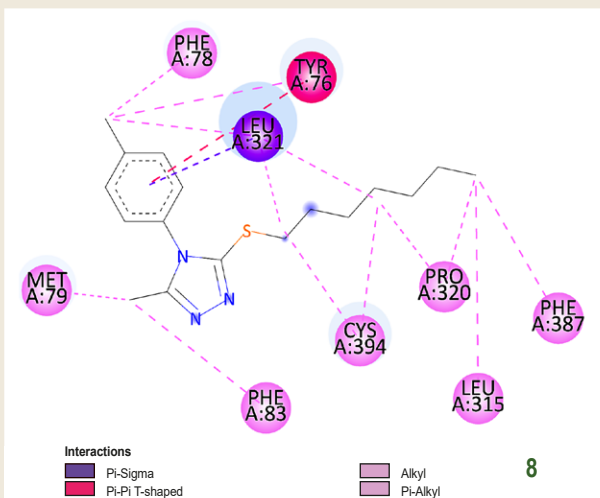
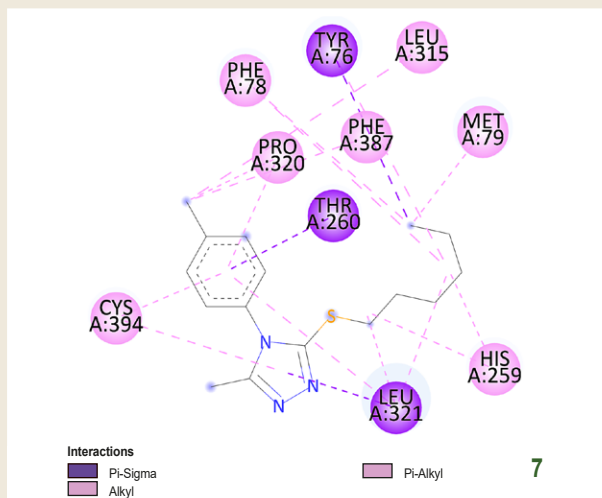


Рис. 4. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (7, 8) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

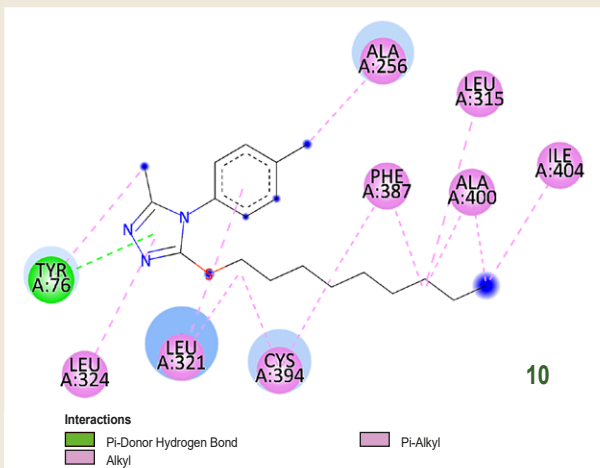
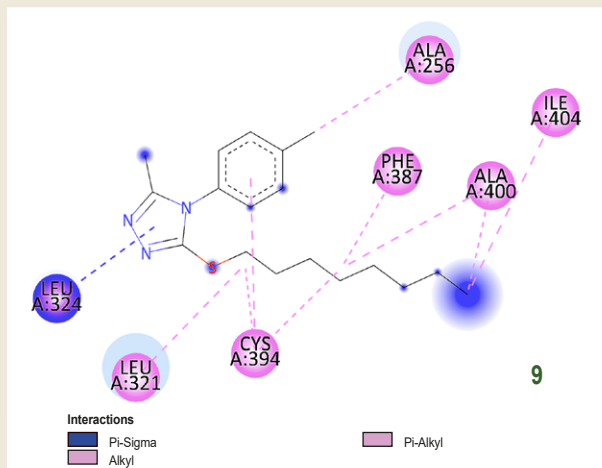


Рис. 5. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (9, 10) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

Таблиця 1. Значення енергії міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук з ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазою (3LD6)

n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$
1	-5,7	3	-8,3	6	-9,3	9	-9,8
2	-7,5	4	-8,4	7	-9,5	10	-10,1
Кетоконазол	-10,1	5	-8,8	8	-9,9	11	-9,1

$E_{min}$ : мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

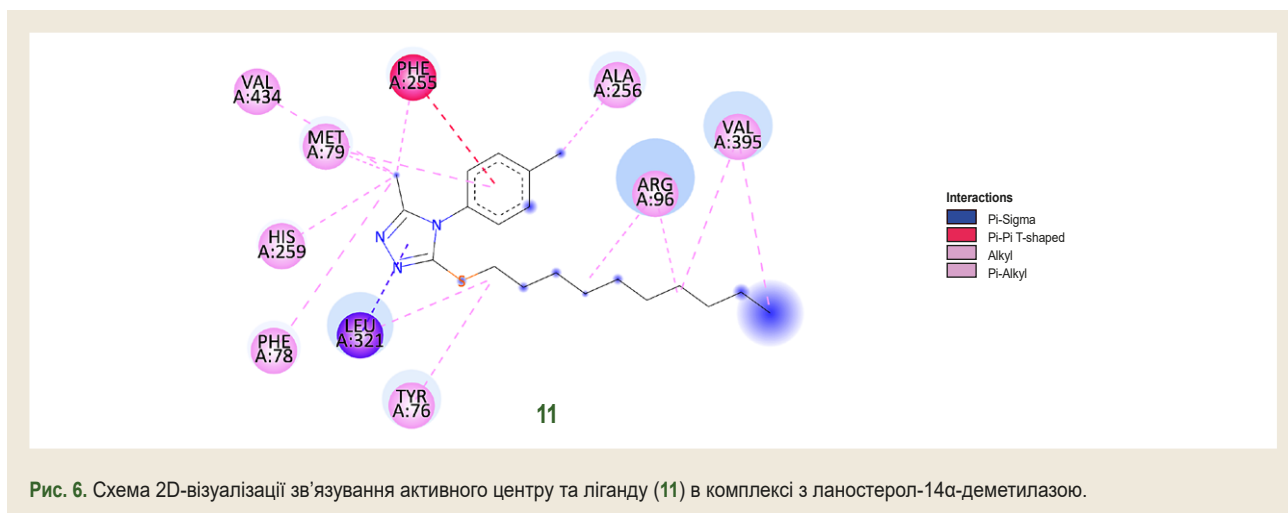


Рис. 6. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (11) в комплексі з ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазою.

фрагментом та алкільна взаємодія з тіоетилловим замісником), LEU A: 324 (алкільна взаємодія з тіоетилловим замісником); з метіоніном MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником триазолового циклу); з фенілаланіном PHE A: 78 ( $\pi$ -алкільна взаємодія з алкільним замісником фенільного фрагмента), PHE A: 83 та PHE A: 255 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильним замісником триазолового фрагмента); з тирозином TYR A: 76 ( $\pi$ - $\pi$  T-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента) (рис. 3).

Результати прескрінінгу сполук 7 і 8 показали взаємодії таких амінокислот: цистеїну CYS A: 394 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з алкільним фрагментом та ароматичним кільцем 4-метилтолільного та триазолового замісників), гістидину HIS A: 259 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); метіоніну MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником триазолового циклу та тіоалкільним фрагментом); лейцину LEU A: 315 (алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником і метильною групою при *para*-толільному заміснику), LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з ароматичним кільцем 4-метилтолільного та триазолового замісників); фенілаланіну PHE A: 78 та PHE A: 387 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом і метильним замісником *para*-толільного фрагмента), проліну PRO A: 320 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником та алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом), треоніну THR A: 260 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з *para*-толільним замісником); тирозину TYR A: 76 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з тіоалкановим фрагментом та  $\pi$ - $\pi$  T-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента) (рис. 4).

Докінгові дослідження сполук 5-метил-3-(*n*-октилтіо)-4-(*para*-толіл)-1,2,4-триазолу (9) та 5-метил-3-(*n*-но-

нілтіо)-4-(*para*-толіл)-1,2,4-триазолу (10) дали змогу встановити, що ці сполуки утворювали взаємодію з такими залишками амінокислот: аланіну ALA A: 256 та ALA A: 400 (алкільні взаємодії з тіоалкільним замісником і метильною групою при фенільному фрагменті); цистеїну CYS A: 394 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); ізолейцину ILE A: 404 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); фенілаланіну PHE A: 387 ( $\pi$ -алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником); тирозину TYR A: 76 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок атомів Гідрогену метильного замісника при 1,2,4-триазоловому синтоні з тирозином) (рис. 5).

Сполука 11, за даними аналізу, утворювала міжмолекулярні зв'язки з такими амінокислотами: аланіном ALA A: 256 (алкільні взаємодії з метильною групою фенільного замісника); аргініном ARG A: 96 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тіоалкановим замісником); гістидином HIS A: 259 (алкільні взаємодії з метильною групою 1,2,4-триазолу); лейцином LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з ароматичним кільцем триазолового синтону); метіоніном MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником триазолового циклу та  $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним фрагментом); фенілаланіном PHE A: 84 ( $\pi$ -алкільна взаємодія з метильною групою триазолового циклу), PHE A: 255 ( $\pi$ - $\pi$  T-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента та  $\pi$ -алкільна взаємодія з метильною групою триазолового циклу); тирозином TYR A: 76 (алкільні взаємодії з дециловим фрагментом); валіном VAL A: 395 (алкільні взаємодії з дециловим фрагментом), VAL A: 434 (алкільні взаємодії з метильним замісником триазолового циклу) (рис. 6).

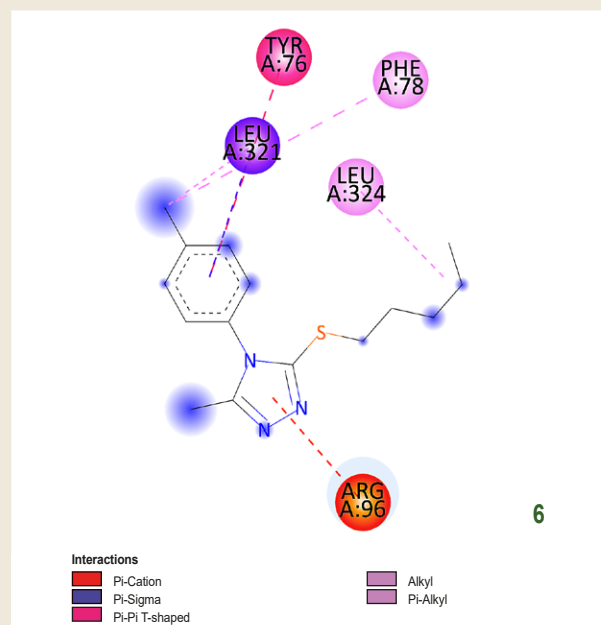
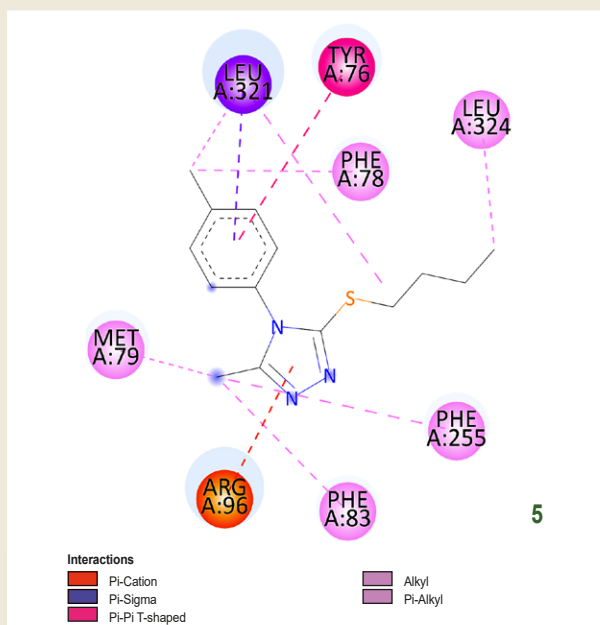


Рис. 7. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (5, 6) в комплексі з кіназою анапластичної лімфоми.

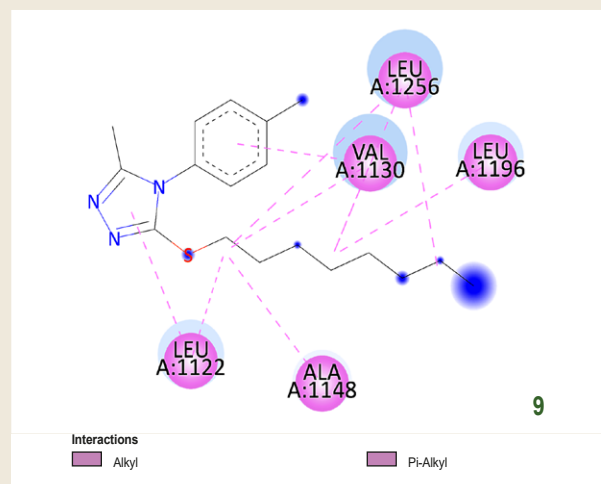
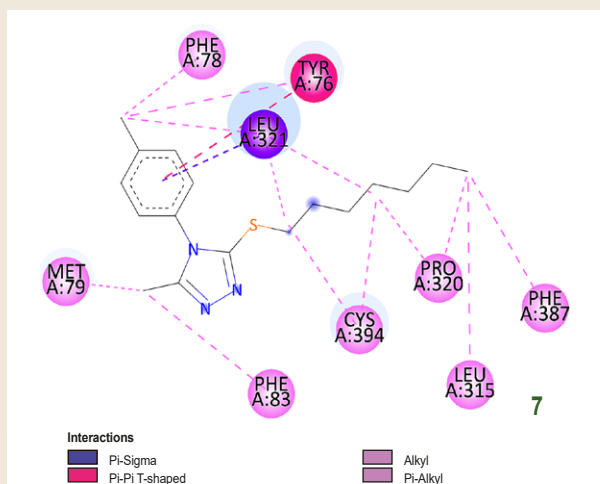


Рис. 8. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (7, 9) в комплексі з кіназою анапластичної лімфоми.

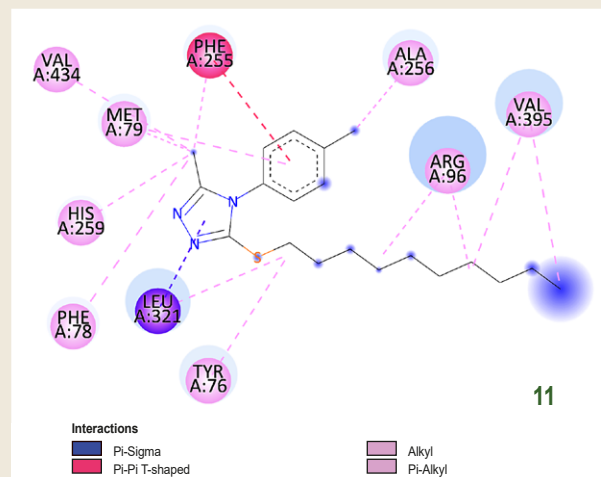
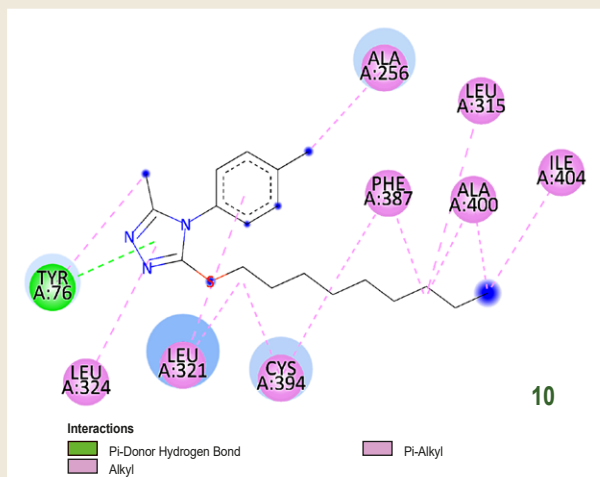


Рис. 9. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (10, 11) в комплексі з кіназою анапластичної лімфоми.



Таблиця 2. Енергетичні значення міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук з анапластичної лімфоми кіназою (2XP2)

n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$
1	-5,4	3	-8,2	6	-8,7	9	-9,1
2	-7,2	4	-7,5	7	-8,9	10	-8,6
Кризотиніб	-9,4	5	-8,5	8	-9,2	11	-8,5

$E_{min}$ : мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

Обчислені результати визначення енергії міжмолекулярних взаємодій синтезованих сполук з ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазою дають підстави зробити висновок про перспективність наступних досліджень із використанням відповідних штамів патогенних грибів (табл. 1).

**Рецепторна кіназа анапластичної лімфоми.** У цьому процесі беруть участь різні залишки амінокислот: аланіну ALA A: 1148 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з ароматичним кільцем), лізину LYS A: 1150 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тріазоловим циклом), лейцину LEU A: 1122 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою *para*-толільного замісника), LEU A: 1256 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з ароматичним кільцем замісника), валіну VAL A: 1130 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з ароматичною *para*-толільного фрагмента), кислоти аспарагінової ASP A: 1203 (водневий зв'язок з атомом Сульфору).

Аналіз докінгу сполук **3** і **4** показав взаємодію цих структур із залишками таких амінокислот, як аланін ALA A: 1148 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з 1,2,4-тріазольним фрагментом), лейцин LEU A: 1122 та LEU A: 1198 (алкільна взаємодія з метильною групою *para*-толільного замісника), LEU A: 1256 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з етильним замісником), лізін LYS A: 1150 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тріазоловим фрагментом), LEU A: 1256 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником).

Результати докінгу щодо сполук **5** і **6** виявили взаємодію фрагментів досліджених сполук із залишками амінокислот: аргініну ARG A: 96 ( $\pi$ -катіонна взаємодія з тріазоловим фрагментом); лейцином LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з *para*-толільним замісником та алкільні взаємодії з бутильним фрагментом), LEU A: 324 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); фенілаланіном PHE A: 78 (алкільна взаємодія з метильною групою фенільного замісника), PHE A: 83 та PHE A: 255 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою тріазолового циклу); тирозином TYR A: 76 ( $\pi$ - $\pi$  Т-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента) (рис. 7).

Синтезовані сполуки **7** і **9** під час моделювання докінгу взаємодіяли з залишками амінокислот з утворенням відповідних зв'язків: аланіну ALA A: 1148 (алкільні взаємодії з тіоалкановим замісником); цистеїну CYS A: 394 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); лейцину LEU A: 315, LEU A: 1122, LEU A: 1130, LEU A: 1148, LEU A: 1256 (алкільна взаємодія з тіоалкановим фрагментом), LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з *para*-толільним замісником); метіоніну MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником тріазолового циклу); фенілаланіну PHE A: 78 (алкільна взаємодія з метильною групою фенільного замісника), PHE A: 83 та PHE A:

255 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою тріазолового циклу), PHE A: 387 (алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником); проліном PRO A: 320 (алкільна взаємодія з тіоалкановим фрагментом); тирозином TYR A: 76 ( $\pi$ - $\pi$  Т-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента); валіном VAL A: 1130 (алкільні взаємодії з октильним фрагментом) (рис. 8).

Виконавши аналіз результатів докінгу сполук **10** і **11**, можна окреслити імовірну взаємодію з такими амінокислотами: аланіном ALA A: 256 (алкільна взаємодія з метильним замісником фенільного фрагмента); аргініном ARG A: 96 (алкільна взаємодія з децильним фрагментом); цистеїном CYS A: 394 (алкільні взаємодії з нонільним фрагментом); гістидином HIS A: 259 (алкільні взаємодії з метильною групою 1,2,4-тріазолу); ізолейцином ILE A: 404 (алкільні взаємодії з нонільним фрагментом); лейцином LEU A: 315 (алкільні взаємодії з нонільним фрагментом і  $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником), LEU A: 324 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тріазоловим фрагментом); фенілаланіном PHE A: 78 (алкільна взаємодія з метильною групою тріазолового циклу), PHE A: 255 ( $\pi$ - $\pi$  Т-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента й алкільна взаємодія з метильним замісником тріазолового синтону) та PHE A: 387 (алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником). Додатково сполука **10** формує водневий зв'язок за участю тирозину TYR A: 76 та метильної групи 1,2,4-тріазолового гетероциклу (рис. 9). Разом із тим, під час докінгу сполуки **11** до активного центру кінази анапластичної лімфоми залишок TYR A: 76 бере участь в алкільній взаємодії з децильною групою.

Розрахунки показали, що більшість синтезованих сполук мають спорідненість до кінази анапластичної лімфоми (табл. 2). Речовини **8** і **9** найміцніше зв'язуються на ділянці-мішені 3LD6 (рецепторна кіназа анапластичної лімфоми). Для цих сполук встановлено  $E_{min}$ : -9,2 ккал/моль і -9,1 ккал/моль відповідно (табл. 2).

## Висновки

1. Досліджена *in silico* віртуальна група сполук показала достатній рівень взаємодій із ключовим ензимом, що пов'язаний зі противогрибковою активністю.

2. Результати, одержані під час докінгових досліджень синтезованих речовин до активного центру кінази анапластичної лімфоми, показали обмежену кількість і бідну природу взаємодій. Тому значення мінімальної енергії комплексоутворення вважаємо перспективнішими.

3. Результати дослідження свідчать про перспективність досліджень сполук цієї групи для виявлення речовин із протигрибковою активністю.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

Одинцова В. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7883-8917](https://orcid.org/0000-0002-7883-8917)

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9696-221X](https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)

#### Information about authors:

Panasenko O. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Odyntsova V. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R<sub>2</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 45(3), 504-514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
- Frolova, Y., Kaplaushenko, A., & Nagornaya, N. (2020). Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(1), 70-88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
- Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C<sup>5</sup>atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of chemical and pharmaceutical research*, 6(5), 1117-1121. Retrieved from <https://www.jocpr.com/articles/synthesis-of-3alkylthiosulfo124triazoles-containing-methoxyphenyl-substituents-at-c5-atoms-their-antipyretic-activity-pr.pdf>
- Gotsulya, A., Zaika, Y., & Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 46(2), 308-321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>
- Ismail, M. I., Mohamady, S., Samir, N., & Abouzid, K. A. M. (2020). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 7H-[1,2,4] Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Inhibitors as Antitumor Agents. *ACS omega*, 5(32), 20170-20186. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>
- Boraei, A. T. A., Ghabbour, H. A., Gomaa, M. S., El Ashry, E. S. H., & Barakat, A. (2019). Synthesis and Anti-Proliferative Assessment of Triazolo-Thiadiazepine and Triazolo-Thiadiazine Scaffolds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(24), 4471. <https://doi.org/10.3390/molecules24244471>
- Sonawane, R. K., & Mohite, S. K. (2021). Heterocyclic Bridgehead Nitrogen Atom System: Review on [1,2,4] Triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazole and Its Pharmacological Screening. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 217-220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
- Charitos, G., Trafalis, D. T., Dalezis, P., Potamitis, C., Sarli, V., Zoumpoulakis, P., & Camoutsis, C. (2019). Synthesis and anticancer activity of novel 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4784-4794. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.09.015>
- Šermukšnytė, A., Kantminienė, K., Jonuškienė, I., Tumasienė, I., & Petrikaitė, V. (2022). The Effect of 1,2,4-Triazole-3-thiol Derivatives Bearing Hydrazone Moiety on Cancer Cell Migration and Growth of Melanoma, Breast, and Pancreatic Cancer Spheroids. *Pharmaceuticals*, 15(8), 1026. <https://doi.org/10.3390/ph15081026>
- Grytsai, O., Valiashko, O., Penco-Campillo, M., Dufies, M., Hagege, A., Demange, L., Martial, S., Pagès, G., Ronco, C., & Benhida, R. (2020). Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorganic chemistry*, 104, 104271. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271>
- Safonov, A. A. (2020). Method of synthesis novel N'-Substituted-2-((5-(Thiophen-2-Ylmethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-YL)Thio)acetohydrazides. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(2), 242-252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
- Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 18-25. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848>
- Gotsulya, A. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-Methyl-1H-Pyrazol-3-YL)-4-Phenyl-4H-1,2,4-Triazole-3-Thiol. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(2), 211-219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
- Fedotov, S. O., & Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(3), 268-274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
- Chekman, I. S., Nebesna, T. Yu., & Symonov, P. V. (2012). *In silico*: novyi napriam v rozrobsi farmakolohichnykh ta farmatsevychnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsia*, 16(2), 4-14. [in Ukrainian].
- Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer*, v 19.1.0.18287 [Software]. Retrieved from <http://www.3dsbiovia.com>
- ChemAxon. (2015). *MarvinSketch*, Version 6.3.0. [Software]. Retrieved from <http://www.chemaxon.com>
- Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. Retrieved from <http://www.pdb.org>



# Розробка методики кількісного визначення діючої речовини в очних краплях «Ангіолін» методом вискоєфективної рідинної хроматографії

Л. І. Кучеренко<sup>1</sup>, Р. Р. Акопян<sup>1</sup>, О. О. Портна<sup>1</sup>, О. В. Хромильова<sup>1</sup>, І. В. Павлюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Одне з найпоширеніших захворювань очей – опікова травма, тому актуальним завданням фармації нині є створення нових офтальмологічних лікарських засобів, зокрема очних крапель.

Співробітники кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного-медико-фармацевтичного університету під керівництвом професора І. А. Мазура синтезували нову сполуку, похідну 1,2,4-тріазолу – (S)-2,6-діаміногексанову кислоту 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат. Вона характеризується протизапальною, ранозагоювальною та репаративною активностями.

**Мета роботи** – розроблення методики кількісного визначення діючої речовини в очних краплях «Ангіолін» методом вискоєфективної рідинної хроматографії.

**Матеріали та методи.** Для дослідження використали рідинний хроматограф з УФ-детектором, колонку Hypersil ODS C-18, 250 × 4,6 мм із розміром часток 5 мкм.

**Результати.** Встановили, що вміст ангіоліну в 1 % очних краплях в серії 1 відповідає інтервалу 0,985–1,010 г. Отже, за вмістом діючої речовини ця серія відповідає вимогам Державної фармакопеї України.

**Висновки.** У результаті досліджень розроблено методику кількісного визначення діючої речовини в очних краплях «Ангіолін» методом вискоєфективної рідинної хроматографії.

**Ключові слова:** очні краплі, похідні 1,2,4-тріазолу, аналіз, стандартизація, кількісне визначення, вискоєфективна рідинна хроматографія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 231-235**

## Development of a method of quantitative determination of the active substance in Angiolin eye drops by the method of high-performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, R. R. Akopian, O. O. Portna, O. V. Khromylova, I. V. Pavliuk

One of the most common eye diseases is a burn injury. Hence, one of the pressing challenges in the field of pharmacy today is the development of new ophthalmic medications, specifically eye drops. Researchers from the Department of Pharmaceutical, Organic, and Bioorganic Chemistry at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, led by Professor I. A. Mazur, have successfully synthesized a novel compound. This compound is a derivative of 1,2,4-triazole, specifically (S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate. Notably, this compound demonstrates anti-inflammatory, wound-healing, and reparative activities.

**The aim** of the work is to develop a method of quantitative determination of the active substance in Angiolin eye drops by the method of high-performance liquid chromatography.

**Materials and methods.** The research employed a liquid chromatograph equipped with a UV detector. A column Hypersil ODS C-18 measuring 250 by 4.6 millimeters with a particle size of 5 microns was used.

**Results.** It was determined that the angiolin content in the 1 % eye drops in series 1 falls within the range of 0.985 to 1.010 grams. This indicates that, in terms of the active substance content, the studied series complies with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/288356>

UDC 615.457.074:543.544.5.068.7.062  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.288356](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288356)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 231-235

**Key words:** eye drops, 1,2,4-triazole derivatives, analysis, standardization, quantitative determination, high performance liquid chromatography.

\*E-mail: [podium@bigmir.net](mailto:podium@bigmir.net)

Received: 31.08.2023 // Revised: 11.09.2023 // Accepted: 20.09.2023

**Conclusions.** As a result of the conducted research, a method for quantitatively determining the active substance in Angiolin eye drops using high-performance liquid chromatography was developed.

**Key words:** eye drops, 1,2,4-triazole derivatives, analysis, standardization, quantitative determination, high performance liquid chromatography.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 231-235**

За даними Міністерства охорони здоров'я України, офтальмологічні захворювання в Україні нині посідають шосте місце у структурі захворюваності. Зважаючи на тяжкість наслідків захворювань очей, високі соціальні витрати на компенсацію сліпоты та слабозорості, пацієнти, що мають цей вид патології, потребують постійної профілактики та лікування. Одне з найпоширеніших захворювань очей – опікова травма, що залишається найскладнішою клінічною та соціальною проблемою. За тяжкістю опікова травма органів зору посідає друге місце після проникних поранень у структурі уражень очей – її реєструють у 20,0–42,2 % випадків. Найбільша частка дорослого населення із цією патологією – особи працездатного віку, переважно чоловічої статі. У зв'язку з ситуацією, що склалася, в Україні зростає кількість ушкоджень органа зору, серед них – контузія та опікова травма, що вийшли на перше місце, їх діагностують у 50–64 % випадків.

Перспективним напрямом у сучасній медицині та фармації є створення нових офтальмологічних лікарських засобів, зокрема очних крапель. Саме вони залишаються найпоширенішою в офтальмологічній практиці лікарською формою завдяки традиційності виробництва та зручності застосування.

Особливий інтерес викликають сполуки, синтезовані співробітниками кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету під керівництвом професора І. А. Мазура. Так, синтезовано нову сполуку, похідну 1,2,4-тріазолу – (S)-2,6-діаміногексанову кислоту 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат. Її патентована назва – ангіолін. Сполука характеризується протизапальною, ранозагоювальною та репаративною активностями [1,2,3].

Нині для стандартизації готових лікарських форм і заводського, й аптечного виготовлення все частіше використовують фізико-хімічні методи дослідження. У попередніх дослідженнях розроблено методику кількісного визначення очних крапель «Ангіолін» методом спектрофотометрії. Крім того, вивчивши відомості наукової літератури щодо стандартизації діючих речовин, які входять до складу готових лікарських форм, встановили: все частіше для стандартизації основної діючої речовини та допоміжних речовин використовують метод високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Цей метод аналізу дає змогу одночасно здійснити якісне та кількісне визначення діючої речовини у лікарських формах [4].

## Мета роботи

Розроблення методики кількісного визначення діючої речовини в очних краплях «Ангіолін» методом високо-ефективної рідинної хроматографії.

## Матеріали та методи дослідження

Для здійснення дослідження виготовили шість серій очних крапель. Як діючу речовину використали субстанцію ангіолін (виробник – Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117) і робочий стандартний зразок ангіоліну (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна).

Як допоміжні речовини використали метилцелюлозу (серія 26101197551, виробник – Вайсенборн, ФРН), натрію хлорид, воду для ін'єкцій.

Дослідження здійснили за допомогою рідинного хроматографа з УФ-детектором. Використали колонку Nupersil ODS C-18, 250 × 4,6 мм із розміром часток 5 мкм.

## Результати

У попередніх дослідженнях розробили методику кількісного визначення очних крапель «Ангіолін» методом спектрофотометрії. Для розроблення методики аналізу очних крапель методом високо-ефективної рідинної хроматографії застосували відому методику кількісного визначення морфолінію тіазатату. Під час роботи отримали низьку кількість теоретичних тарілок і невідповідність симетрії піків, тому зробили висновок, що ця методика недостатньо чутлива, і визначення за нею не можливе [5,6,7,8,9,10].

Надалі для збільшення кількості теоретичних тарілок застосовували різні рухомі фази, зокрема ацетонітрил-буферний розчин 10:90. Під час роботи з ацетонітрил-буферним розчином одержали негативний результат. Крім того, при використанні рухомої фази, де замість калію дигідрофосфату додали літію дигідрофосфат, виявили, що кількість теоретичних тарілок ставала меншою за 2500. Тому запропоновано іншу методику кількісного визначення діючої речовини ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетату) в очних краплях «Ангіолін» методом високо-ефективної рідинної хроматографії.

Так, розробили методику визначення діючої речовини в 1 % очних краплях «Ангіолін», що наведена далі.

**Випробований розчин.** 5,0 мл лікарського засобу (очні краплі «Ангіолін») доводять водою Р до 50,0 мл, перемішують. 10,0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до 50,0 мл, перемішують.

**Розчин порівняння (а).** Близько 0,05 г (точна наважка) робочого стандартного зразку ангіоліну розчиняють у воді Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл і перемішують.

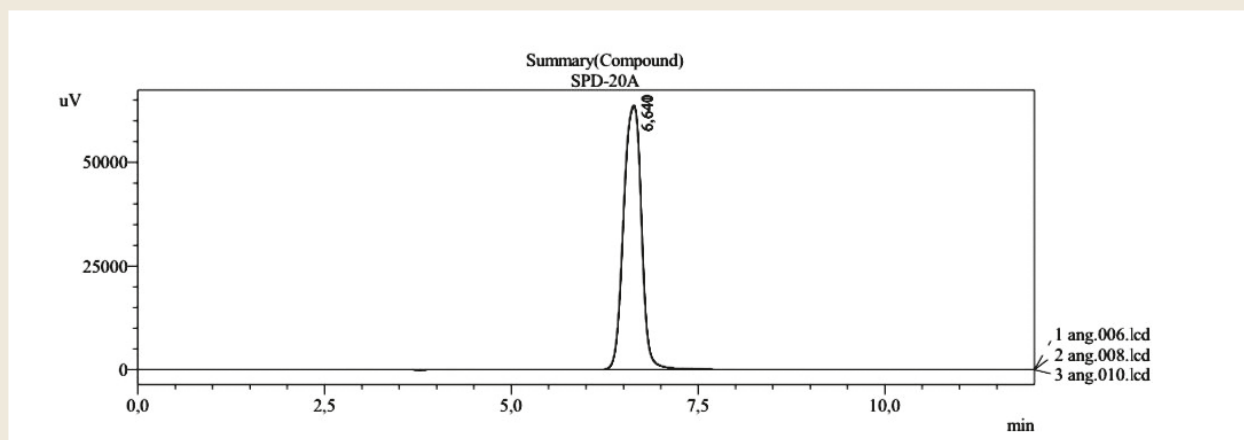


Рис. 1. Хроматограма робочого стандартного зразка ангіоліну.

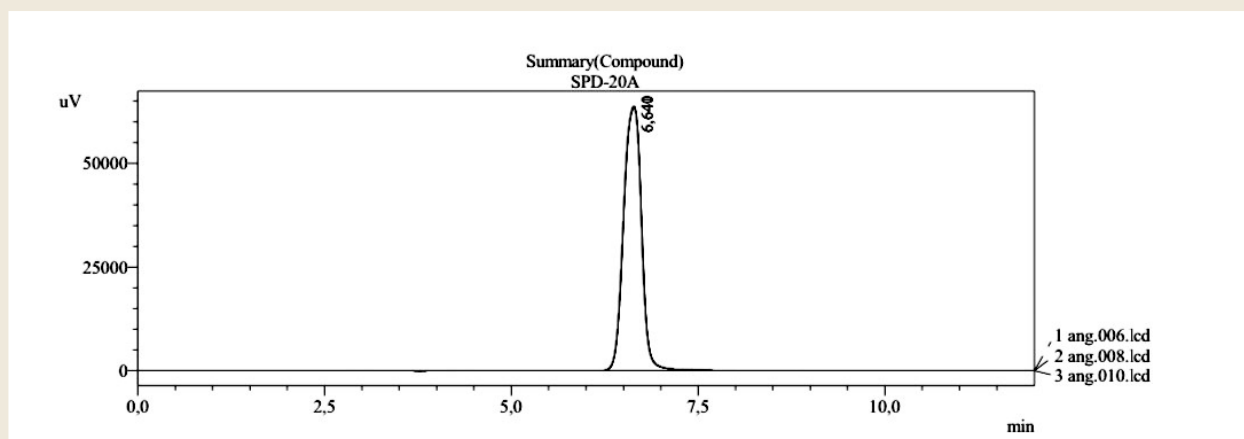


Рис. 2. Хроматограма 1 % очних крапель «Ангіолін» (серія № 1).

**Розчин порівняння (b).** 10,0 мл розчину порівняння (a) доводять рухомою фазою до 50,0 мл і перемішують.

Хроматографування здійснюють на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка Hypersil ODS C-18 250 × 4,6 мм з розміром часток 5 мкм або аналогічна, що відповідає вимогам тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;
- рухома фаза: суміш ацетонітрил Р – фосфатний буферний розчин рН 3,0 (5:95), дегазована будь-яким методом. Фосфатний буферний розчин готують так: 2,0 г калію дигідрофосфату безводного Р розчиняють у 1000 мл води Р, безперервно перемішуючи, додають фосфорну кислоту, розведену Р, до одержання розчину з рН 3,0;
- швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв;
- температура колонки – 300 °С;
- детектування – спектрофотометричне за довжини хвилі 246 нм;
- об'єм проби, що вводять – 20 мкл.

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (b), одержуючи не менше ніж три хроматограми для кожного.

Зразки хроматограм, що отримали, наведено на рис. 1 і 2.

Вміст ангіоліну в 1 % очних краплях (лікарському засобі) в відсотках розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 100 \%}{S_0 \cdot 500},$$

де  $S_1$  – середнє значення площ піків ангіоліну, розраховане за хроматограмами випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків ангіоліну, розраховане за хроматограмами порівняння (b);

$m_0$  – наважка СЗ ангіоліну, мг;

$P$  – вміст ангіоліну у стандартному зразку, який наведений у сертифікаті, %.

Результати кількісного визначення очних крапель (серія 1) наведено в таблиці 1.

### Обговорення

Під час роботи встановили, що вміст ангіоліну в 1 % очних краплях в серії 1 відповідає інтервалу 0,985–1,010 г. Тобто за вмістом діючої речовини серія, яку дослідили, відповідає вимогам Державної фармакопеї України.

Надалі проаналізували інші 5 серій очних крапель «Ангіолін», які також відповідали фармакопейним ви-

Таблиця 1. Кількісне визначення 1 % очних крапель «Ангіолін» у серії 1 методом ВЕРХ

Наважка, г, мл	Площа піка, S	Середня площа піка	Відсотковий вміст	Статистика
5,0 мл	1001542	1016703	0,9850	X = 0,998983 S <sup>2</sup> = 0,000108 S = 0,010391 δX = 0,010393
5,0 мл	1004502	1016703	0,9880	
5,0 мл	1014669	1016703	0,9998	
5,0 мл	1016804	1016703	1,0001	
5,0 мл	1026870	1016703	1,0100	
5,0 мл	1026870	1016703	1,0100	
0,0552 г	1051782	1053753	1,0007	

могам за вмістом діючої речовини, а кількість діючої речовини відповідала інтервалу 0,985–1,010 г. Згідно з результатами, що одержали, методика кількісного визначення діючої речовини в 1 % очних краплях є відтворюваною, надалі після валідації може бути застосована під час стандартизації розробленої лікарської форми.

## Висновки

1. Під час роботи виготовили очні краплі «Ангіолін», які містять діючу речовину ангіолін і допоміжні речовини: натрію хлорид, метилцелюлозу, воду для ін'єкцій.

2. Встановили оптимальні умови для розроблення методики кількісного визначення діючої речовини в очних краплях «Ангіолін» методом високоефективної рідинної хроматографії.

3. У результаті досліджень розробили методку кількісного визначення діючої речовини в очних краплях «Ангіолін» методом високоефективної рідинної хроматографії.

**Перспективи подальших досліджень.** Надалі плануємо валідацію розробленої методики кількісного визначення очних крапель «Ангіолін» за такими показниками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність і робастність.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Акопян Р. Р., д-р філософії, асистент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8076-4304

Портна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4752-1888

Хромильова О. В., д-р фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5274-9676

Павлюк І. В., канд. біол. наук, старший судовий експерт сектора дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин та їх аналогів і прекурсорів відділу досліджень матеріалів і виробів, Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.

ORCID ID: 0000-0002-6423-8777

## Information about authors:

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Akopian R. R., PhD, Assistant of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Portna O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pavliuk I. V., PhD, Senior Forensic Expert of the Research Sector of Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and their Analogues and Precursors of the Materials and Products Research Department, Zaporizhzhia Research Expert and Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.

## References

- Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Akopyan, R. R., & Portnaya, E. A. (2019). Experimental assessment of the specific activity of a new dosage form of angioliol in cataract modeling. *Biological Markers and Guided Therapy*, 6(1), 113-120. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.91013>
- Mazur, I. A., Akopian, R. R., Cherkovska, L. H., Pavliuk, I. V., & Skoryna, D. Yu. (2020). Rozrobka metodyky standartyzatsii ochnykh krapel Anhiolin [Development of standardization methods of Angioliol eye drops]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 383-387. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216214>
- Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Akopian, R. R., Portna, O. O., & Tkachenko, H. I. (2021). Naukove obgruntuvannya konsentratsii dopomizhnykh rehovyn dlia vyhotovlennia ochnykh krapel Anhiolin [Scientific substantiation of the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angioliol]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(1), 52-55. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226773>
- State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2008, February 1). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed., Suppl. 1). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- Grizodub, A. I., Evtifeeva, O. A., Proskurina, K. I., & Bezumova, O. V. (2014). Standartizovannaya protsedura validatsii spektrofotometri-cheskikh metodik kolichestvenno opredeleniya lekarstvennykh sredstv v variante metoda pokazatelya pogloshcheniya. Soobshchenie 1 [A standardized procedure for the validation of spectrophotometric methods for the quantitative determination of drugs in a variant of

- the absorption index method. Message 1]. *Farmakom*, (1), 29-39. [in Russian].
6. State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2011). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 4* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed., Suppl. 4). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
  7. Grizodub, A. I. (2016). *Standartyzovani protsedury validatsii metodyk kontroliu yakosti likarskykh zasobiv* [Standardization of the procedure for validation of methods of quality control of drugs]. State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality". [in Ukrainian].
  8. Georgievskiy, G. V. (2013). *Analitychne zabezpechennia syntezy, standartyzatsii ta orhanizatsii vyrobnytstva pokhidnykh 1,2,4-tryazolu ta yikh likarskykh form* [Analytical software for the synthesis, standardization and organization of manufacturing of derivatives of 1,2,4-triazole and their drug dosage forms]. (Doctoral Dissertation, National University of Pharmacy, Kharkiv). [in Ukrainian]. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0513U001273/>
  9. Pertsev, I. M. (Ed.). (2010). *Dopomizhni rehovyny v tekhnologii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtychnu efektyvnist*. Kharkiv: Zoloti storinky. [in Ukrainian].
  10. Georgievskii, V. P., Georgievskii, G. V., Zinchenko, A. A., Kulikov, A. Yu., Nazarova, E. S., & Kolisnyk, A. V. (2016). *Khromatograficheskie metody v analiticheskom obespechenii sozdaniya i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv v Ukraine*. Kharkiv : NTMT. [in Russian].



## Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток «Пастинокард»

Н. А. Симоненко<sup>1A</sup>, О. С. Шпичак<sup>1B,C,D,F</sup>, О. С. Кухтенко<sup>1C,E</sup>,  
Є. А. Безрукавий<sup>1B</sup>, Г. Б. Юр'єва<sup>1E</sup>

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – обґрунтування вибору допоміжних речовин як складників для одержання таблеток «Пастинокард» кардіопротекторної дії, розроблених на основі рослинної субстанції вітчизняного походження – пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ).

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження – експериментальні тест-зразки сумішей рослинної субстанції ППТЕГ з дозволеними до медичного застосування групами допоміжних речовин.

**Результати.** На основі одного з методів математичного планування з використанням греко-латинського квадрата експериментально дослідили вплив допоміжних речовин (16 сполук) на фармакотехнологічні властивості мас для таблетування та таблеток з ППТЕГ із кардіопротекторними властивостями. Враховуючи результати, обґрунтовано раціональний склад і технологію промислового виробництва лікарського засобу в формі таблеток «Пастинокард», проекти технологічного регламенту та методик контролю якості яких апробовані в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків).

**Висновки.** Теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад таблеток кардіопротекторної дії під умовною назвою «Пастинокард» з використанням вітчизняної субстанції рослинного походження ППТЕГ. Результати експерименту використано під час розроблення нормативної документації щодо контролю якості та виробництва цього лікарського засобу в формі таблеток.

**Ключові слова:** пастернаку посівного трави екстракт густий, допоміжні речовини, склад, технологія, таблетки.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 236-243**

### Justification of the choice of excipients during the development of the composition of "Pastinocard" tablets

N. A. Symonenko, O. S. Shpychak, O. S. Kukhtenko, Ye. A. Bezrukavyy, H. B. Yurieva

**The aim** of the work is to justify the choice of excipients as components for the cardioprotective medicine "Pastinocard" tablets based on the domestic raw material of cultivated parsnip herb thick extract (CPHTE).

**Materials and methods.** Experimental test samples of mixtures of the plant substance of domestic origin CPHTE with groups of excipients, approved for medical use, were used as the object of research.

**Results.** We conducted experimental research by a mathematical planning method called the Greek–Latin square. In this study, we investigated how 16 different auxiliary substances affected the pharmacotechnological properties of tableting masses and tablets made from PPTTEG with cardioprotective properties. Our goal was to determine the optimal composition and manufacturing process for a medication, specifically "Pastinocard" tablets. We also developed project plans for manufacturing regulations and quality control methods, which we successfully tested in the industrial production setting at Pharmaceutical Company "Zdorovyie", LTD in Kharkiv.

**Conclusions.** The formulation for cardioprotective tablets, designated as "Pastinocard", has been both theoretically justified and experimentally developed by domestic CPHTE raw materials. These research findings have been instrumental in crafting the regulatory documentation for quality control and the production processes of the resulting tablet medication.

**Key words:** parsnips, plant extracts, excipients, composition, pharmacy technology, tablets.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 236-243**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287001>

UDC 615.32:582.794.1:615.453.6  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.287001](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287001)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 236-243**

**Key words:** parsnips, plant extracts, excipients, composition, pharmacy technology, tablets.

\*E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com)

Received: 31.07.2023 // Revised: 15.08.2023 // Accepted: 05.09.2023



Розробка та впровадження у промислове виробництво фітопрепаратів набуває стрімкого розвитку в сучасній вітчизняній фармацевтичній практиці. Про це свідчать останні наукові публікації щодо інноваційних підходів до способів екстрагування лікарської рослинної сировини та одержання на її основі фітоекстрактів з різними видами апаратурного обладнання, що призначене для вилучення біологічно активних речовин (БАР) під час екстрагування. Крім того, бази даних цих речовин постійно оновлюють [1,2].

Під час екстрагування БАР з лікарської рослинної сировини зазвичай звертають увагу на вид і природу екстрагенту, розмір частинок висушеної рослинної сировини, співвідношення сировини й екстрагенту, тривалість екстрагування, гідродинамічні умови, температуру тощо [3]. Дані сучасних вітчизняних випробувань у напрямі фітохімічних досліджень розкривають науково обґрунтовані підходи до фармакотехнологічних аспектів створення й оптимізації виробництва в промислових умовах твердих лікарських засобів (ЛЗ), що розроблені на основі фітоекстрактів.

Встановлено чітку залежність терапевтичної активності, фізико-хімічних показників та стабільності, безпечності таблеток від фармакотехнологічних властивостей вихідних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), зокрема екстрактів, а також виду та кількості допоміжних речовин (ДР), способу таблетування.

## Мета роботи

Обґрунтування вибору допоміжних речовин як складників для компонентів для одержання таблеток «Пастинокард» кардіопротекторної дії, розроблених на основі рослинної субстанції вітчизняного походження – пастернаку посівного трави екстракту густого.

## Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт дослідження використали експериментальні зразки сумішей рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) – (*Pastinacae sativae herbae extractum spissum*) з дозволеними до медичного застосування групами допоміжних речовин [4]. Згідно з методиками контролю якості, ППТЕГ являє собою в'язку масу коричневого кольору з ароматним запахом, що легко розчинна у воді, розчинна в етанолі, майже нерозчинна у гліцерині, рослинних і мінеральних оліях, не розчинна в хлороформі й етилацетаті [2,5].

У результаті фармакологічного скринінгу встановлено середньотерапевтичну дозу екстракту густого як АФІ на одну таблетку загальною масою 0,60 г, що становить 0,28 г [2].

Зазначимо, що введення субстанції рослинного походження ППТЕГ у склад розроблених таблеток «Пастинокард» не повинно здійснюватися методом прямого пресування – обов'язковим є попереднє гранулювання. Найбільш раціональним і поширеним у цьому разі є метод вологого гранулювання; його вважають найбільш

обґрунтованим і доцільним під час розроблення рослинних ЛЗ із фітоекстрактами [6].

Попередній вибір складників у таблетках із вмістом рослинної субстанції ППТЕГ здійснили методом математичного планування експерименту (МПЕ) [7]. Під час роботи використали 4 групи допоміжних речовин (розпушувачі, наповнювачі, антифрикційні речовини та дезінтегранти). Їхню характеристику, рівні факторів і відсоткове співвідношення наведено в таблиці 1.

Наведені в таблиці 1 групи допоміжних речовин поділяли на рівні факторів, що вивчали, використовуючи метод чотирифакторного експерименту, основою якого є греко-латинський квадрат. Як відгуки використовували такі показники гранулятів і таблеток із ППТЕГ:

- $y_1$  та  $y_1'$  – плинність маси для таблетування, с/100 г;
- $y_2$  та  $y_2'$  – насипна густина, г/см<sup>3</sup>;
- $y_3$  та  $y_3'$  – розпадання таблеток, хв;
- $y_4$  та  $y_4'$  – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;
- $y_5$  та  $y_5'$  – стираність таблеток, %.

Фармакотехнологічні характеристики одержаних гранулятів визначали відповідно до методик, викладених в ДФУ [8]. Таблетки отримали з використанням гідравлічного таблеткового пресу за допомогою прес-інструменту (діаметром 11 мм) під дією тиску 120 МПа. Випробування отриманих таблеток «Пастинокард» на міцність здійснили на приладі ТВТ компанії «Ервека» (Німеччина). Кількість ППТЕГ (у відсотках) у складі напрацьованих модельних зразків сумішей становила 47 %. Випробування здійснили при двох повтореннях ( $y_x$  та  $y_x'$ ), використали середнє значення для оцінювання взаємодії між факторами.

## Результати

Результати випробувань щодо визначення фармакотехнологічних характеристик якості одержаного грануляту і таблеток «Пастинокард» наведено в таблиці 2.

Залежність показників грануляту та таблеток «Пастинокард» від факторів, які вивчали, наведено на рис. 1–3 і в таблицях 3–7.

У результаті експериментальних досліджень щодо вивчення впливу ДР на плинність грануляту визначили: найбільшого впливу зазнають антифрикційні речовини, що, певною мірою, є природним явищем. Найменший час встановили для аеросилу – 8,7 с. Щодо впливу інших ДР, то їхнє ранжування таке:  $D > C > A > B > res$ . У кожній групі ДР встановили сполуку, що найбільше впливає на визначений показник плинності маси для таблетування (табл. 3). За ранжуванням ряд переваг факторів для визначення оптимального значення насипної густини одержаної таблеткової маси ( $y_1$ ) має такий вигляд:  $A > B > D > C > res$ .

На рис. 2 і 3 наведено характерні значення для кожного фактора впливу на насипну густина. За результатами цих випробувань зробили висновок, що серед ряду наповнювачів оптимальне значення насипної густини забезпечує мікрокристалічна целюлоза 101 на рівні 0,766 г/см<sup>3</sup>. Загалом ряд переваг при використанні на-

Таблиця 1. Фактори та їхні рівні, що вивчали під час вибору допоміжних речовин у складі суміші для грануляту таблеток

Фактори	Рівні факторів	Співвідношення ДР у складі таблеток, %
А – наповнювач	a <sub>1</sub> – мікрокристалічна целюлоза 101 a <sub>2</sub> – мікрокристалічна целюлоза 102 a <sub>3</sub> – лактози моногідрат a <sub>4</sub> – prosolv HD 90	35 %
В – розпушувач	b <sub>1</sub> – неусилін UFL 2 b <sub>2</sub> – крохмаль кукурудзяний b <sub>3</sub> – крохмаль картопляний b <sub>4</sub> – неосорб-100	7 %
С – дезінтегрант	c <sub>1</sub> – натрію карбоксиметилкрохмаль c <sub>2</sub> – плаздон c <sub>3</sub> – поліплаздон XL10 c <sub>4</sub> – натрію карбоксиметилцелюлоза	10 %
Д – антифрикційна речовина	d <sub>1</sub> – тальк d <sub>2</sub> – магнію стеарат d <sub>3</sub> – аеросил d <sub>4</sub> – кальцію стеарат	1 %

Таблиця 2. Матриця планування експерименту одержаного грануляту з ППТЕГ і таблеток «Пастинокард»

Фактори				Відгуки									
A	B	C	D	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub> '	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub> '	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub> '	y <sub>4</sub>	y <sub>4</sub> '	y <sub>5</sub>	y <sub>5</sub> '
a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	0,71	0,68	0,78	0,81	11,5	13	123	125	0,52	0,55
a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	0,52	0,49	0,52	0,49	15,2	15	99	99	0,67	0,76
a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	0,55	0,47	0,55	0,47	11	10	87	85	0,93	0,97
a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	0,54	0,45	0,54	0,45	17	17,5	58	57	1,2	1,15
a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	0,62	0,68	0,62	0,68	27,5	25	88	92	0,78	0,91
a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	0,57	0,54	0,57	0,54	14,8	14,3	113	110	1,01	0,85
a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	0,45	0,51	0,45	0,51	13,5	15	85	74	1,2	1,15
a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	0,31	0,33	0,31	0,33	35	32	51	54	1,8	1,7
a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	0,91	0,93	0,91	0,93	6	5,5	152	140	0,9	0,81
a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	0,6	0,55	0,6	0,55	18	18	84	80	0,99	1,13
a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	0,54	0,58	0,54	0,58	18,5	18	127	124	1,02	0,91
a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	0,42	0,35	0,42	0,35	14	14,4	111	108	1,1	0,96
a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	0,71	0,69	0,71	0,69	10,2	10,5	95	92	0,79	0,71
a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	0,48	0,51	0,48	0,51	30	31	102	98	1,02	1,12
a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	0,35	0,33	0,35	0,33	19	19	55	52	1,5	1,61
a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	0,35	0,39	0,35	0,41	17	17,2	68	72	1,3	1,3

повнювачів, що вивчали, такий: мікрокристалічна целюлоза 101 (0,766 г/см<sup>3</sup>) > мікрокристалічна целюлоза 102 (0,533 г/см<sup>3</sup>) > лактози моногідрат (0,473 г/см<sup>3</sup>) > Prosolv HD 90 (0,395 г/см<sup>3</sup>). У групі розпушувачів оптимальне значення насипної густини забезпечує крохмаль картопляний. Ряд певних переваг у групі розпушувачів можна охарактеризувати так: крохмаль картопляний (0,610 г/см<sup>3</sup>) > неусилін UFL 2 (0,576 г/см<sup>3</sup>) > крохмаль кукурудзяний (0,501 г/см<sup>3</sup>) > неосорб-100 (0,478 г/см<sup>3</sup>).

За експериментальними даними, що одержали, найвище значення порівняно з іншими дезінтегрантами має речовина поліплаздону XL10 – 0,591 г/см<sup>3</sup>, а натрію

карбоксиметилкрохмаль, натрію карбоксиметилцелюлоза та плаздон мають майже однакові показники: 0,543 г/см<sup>3</sup>, 0,518 г/см<sup>3</sup>, 0,515 г/см<sup>3</sup> відповідно.

Найменший вплив на значення густини мають речовини, що використовували як антифрикційні: аеросил (0,586 г/см<sup>3</sup>) > магнію стеарат (0,571 г/см<sup>3</sup>) > кальцію стеарат (0,530 г/см<sup>3</sup>) > тальк (0,479 г/см<sup>3</sup>). За ранжуванням значення насипної густини залежно від досліджених факторів розташовані в певній послідовності (табл. 4).

Розроблені гранули піддавали процесу таблетування за допомогою лабораторного таблетпресу та перевіряли

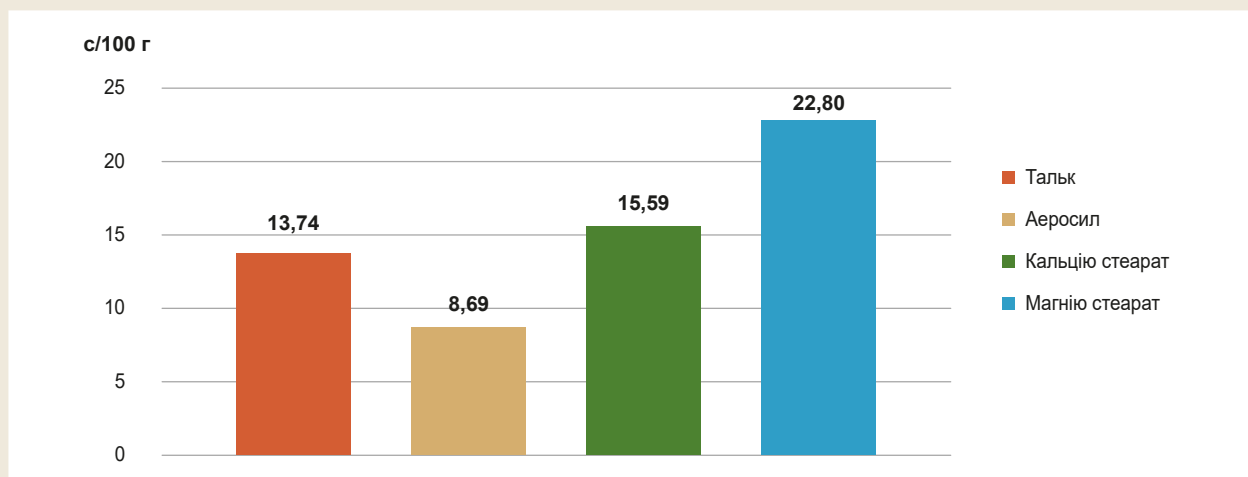


Рис. 1. Вплив антифрикційних речовин на плинність маси для таблетування.

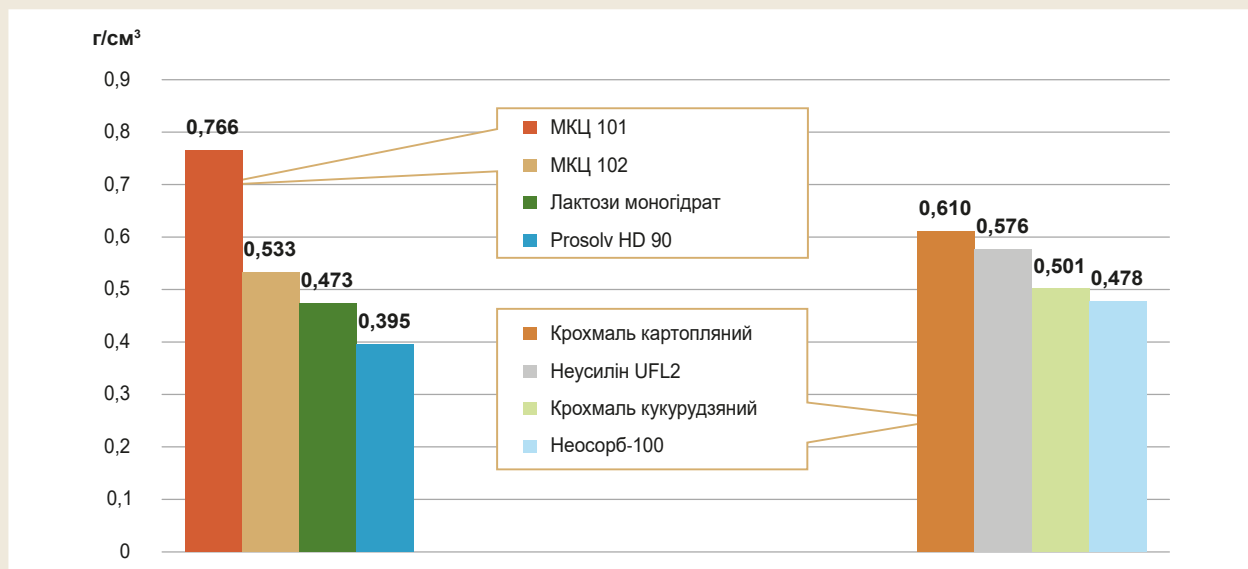


Рис. 2. Вплив наповнювача та розпушувача на насипну густину маси для таблетування.

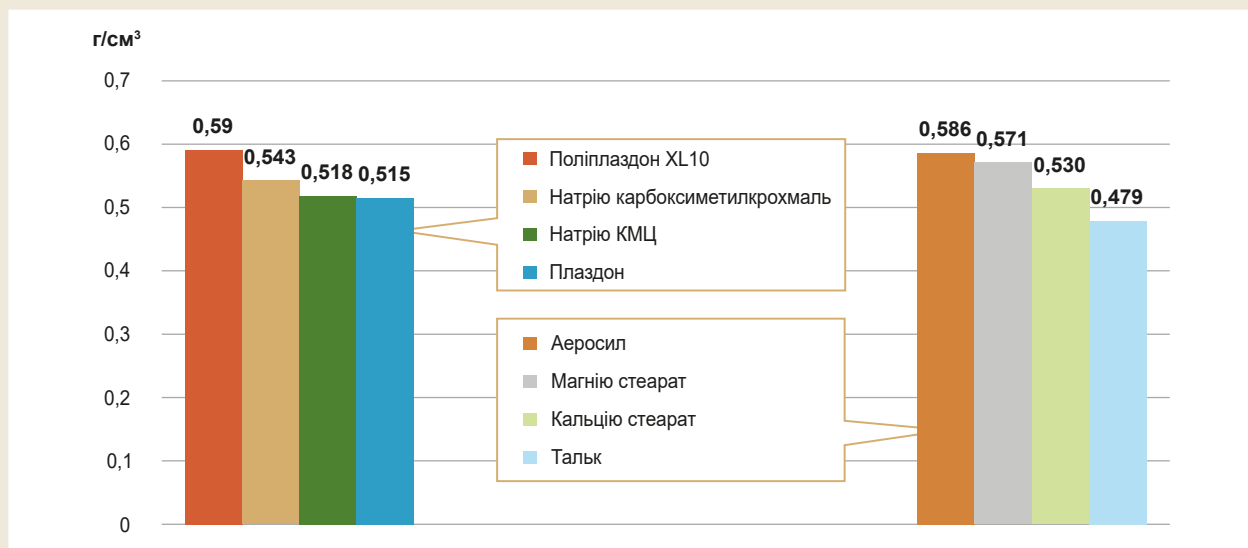


Рис. 3. Вплив дезінтегранту та антифрикційної речовини на насипну густину маси для таблетування.

Таблиця 3. Вплив факторів та їхніх рівнів на плинність таблеткової маси з ППТЕГ

Рівень фактора	Пріоритети рівнів факторів (за мінімальним часом с <sup>-1</sup> )	Числовий показник, с/100 г
A	$a_1 = a_4 > a_3 > a_2$	12,49 = 12,52 > 16,29 > 19,58
B	$b_3 = b_4 > b_2 = b_1$	12,11 = 12,66 > 17,76 = 18,34
C	$c_1 = c_3 = c_2 > c_4$	10,36 = 12,59 = 15,11 > 22,78
D	$d_2 > d_1 = d_3 > d_4$	8,68 > 13,74 = 15,58 > 22,86

Таблиця 4. Вплив факторів та їхніх рівнів на насипну густину

Рівень фактора	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, г/см <sup>3</sup>
A	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	0,766 > 0,533 > 0,473 > 0,395
B	$b_3 = b_1 > b_2 = b_4$	0,610 = 0,576 > 0,501 = 0,478
C	$c_3 > c_1 = c_4 = c_2$	0,591 > 0,543 = 0,518 = 0,515
D	$d_2 = d_4 > d_3 > d_1$	0,586 = 0,571 > 0,530 > 0,479

Таблиця 5. Вплив факторів та їхніх рівнів на час розпадання

Рівень фактора	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, хв
A	$a_1 = a_3 > a_2 = a_4$	13,65 = 15,5 > 19,54 = 20,51
B	$b_1 = b_3 > b_4 = b_2$	13,78 = 14,05 > 19,24 = 22,14
C	$c_3 = c_4 > c_2 = c_1$	11,98 = 13,47 > 2,12 = 23,63
D	$d_4 > d_3 = d_1 = d_2$	13,05 > 17,24 = 19,56 = 19,35

Таблиця 6. Вплив факторів та їхніх рівнів на стійкість таблеток

Рівень фактора	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, Н
A	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	113,37 > 98,13 > 86,13 > 72,38
B	$b_3 > b_1 > b_2 > b_4$	115,75 > 91,63 > 83,38 > 79,25
C	$c_3 > c_1 > c_4 > c_2$	103,38 > 100,5 > 95,38 > 70,75
D	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$	116,89 > 100,26 > 96,03 > 89,59

Таблиця 7. Вплив факторів та їхніх рівнів на стираність таблеток

Рівень фактора	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, %
A	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	0,75 > 0,94 > 1,16 > 1,31
B	$b_1 = b_3 > b_4 = b_2$	0,84 = 0,98 > 1,17 = 1,18
C	$c_4 = c_3 > c_1 = c_2$	0,92 = 1,01 > 1,08 = 1,16
D	$d_2 = d_3 = d_4 > d_1$	0,94 = 0,97 = 1,01 > 1,25

на відповідність вимогам ДФУ [8] щодо стійкості до роздавлення таблеток, розпадання та стираності. Вплив запропонованих для наступного розроблення модельних тест-зразків ДР на процес розпадання таблеток наведено в таблиці 4.

Отже, більшість тест-зразків, що вивчали, відповідали граничним параметрам щодо розпадання або навіть не витримували тест за вимогами ДФУ, що має становити не більше ніж 15 хв.

## Обговорення

Оптимальний або максимальний вплив на час розпадання належить речовинам фактора С – дезінтегратор, а антифрикційні речовини, закономірно, характеризуються мінімальним впливом на розпадання. Зважаючи на це, порядок має такий вигляд:  $C > B > A > D > res$ . За цим ранжуванням (від найменшого до найбільшого часу розпадання) рівні факторів розташовані в певній послідовності (табл. 5).

Таблиця 8. Ранжування рівнів факторів за фармакотехнологічними показниками модельних зразків

Фактори	Фармакотехнологічні показники	Ранжування рівнів факторів
А – наповнювач	плинність маси для таблетування, с/100 г	$a_1 = a_4 > a_3 > a_2$
	насипна густина г/см <sup>3</sup>	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$
	розпадання таблеток, хв	$a_1 = a_3 > a_2 = a_4$
	стійкість таблеток до роздавлювання, Н	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$
	стираність таблеток, %	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$
В – розпушувач	плинність маси для таблетування, с/100 г	$b_3 = b_4 > b_2 = b_1$
	насипна густина г/см <sup>3</sup>	$b_3 = b_1 > b_2 = b_4$
	розпадання таблеток, хв	$b_1 = b_3 > b_4 = b_2$
	стійкість таблеток до роздавлювання, Н	$b_3 > b_1 > b_2 > b_4$
	стираність таблеток, %	$b_1 = b_3 > b_4 = b_2$
С – дезінтегрант	плинність маси для таблетування, с/100 г	$c_1 = c_3 = c_2 > c_4$
	насипна густина г/см <sup>3</sup>	$c_3 > c_1 = c_4 = c_2$
	розпадання таблеток, хв	$c_3 = c_4 > c_2 = c_1$
	стійкість таблеток до роздавлювання, Н	$c_3 > c_1 > c_4 > c_2$
	стираність таблеток, %	$c_4 = c_3 > c_1 = c_2$
D – антифрикційна речовина	плинність маси для таблетування, с/100 г	$d_2 > d_1 = d_3 > d_4$
	насипна густина г/см <sup>3</sup>	$d_2 = d_4 > d_3 > d_1$
	розпадання таблеток, хв	$d_4 > d_3 = d_1 = d_2$
	стійкість таблеток до роздавлювання, Н	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$
	стираність таблеток, %	$d_2 = d_3 = d_4 > d_1$

Випробування таблеток щодо стійкості до роздавлювання показали: найбільший вплив на цей технологічний показник належить речовинам із групи наповнювачів, найменші значення за цим параметром властиві антифрикційним речовинам. Ряд певних переваг щодо впливу ДР на стійкість до роздавлювання:  $A > B > C > D$ .

У таблиці 6 наведено результати випробувань щодо ранжування кожного з рівнів факторів і відповідну ефективність реального впливу на показник стійкості таблеток до роздавлювання.

У результаті аналізу досліджень щодо оцінювання стіраності таблеток встановили ряд переваг для факторів:  $A > B > D > C > res$ . Найбільші значення в складі розроблених таблеток належать наповнювачу. Зауважимо: показники, які описують більшість досліджених зразків, не відповідають вимогам ДФУ. У таблиці 7 наведено результати випробувань щодо ранжування кожного з рівнів факторів та ефективність їхнього впливу.

Підсумовуючи результати експериментальних випробувань із застосуванням математичної моделі, що побудована з урахуванням греко-латинського квадрата, можна спрогнозувати вибір раціональних ДР, що мають забезпечувати одержання таблеток із встановленим на основі доклінічних випробувань оптимальним вмістом фітосубстанції ППТЕГ.

Грунтуючись на результатах експериментальних досліджень, можна також спрогнозувати раціональний склад ДР (табл. 8).

Отже, для наступних досліджень у напрямі розроблення таблетованої лікарської форми (ЛФ) зі встановленим раніше вмістом ППТЕГ слід звернути окрему увагу на такі ДР: мікрокристалічна целюлоза 101 – наповнювач; крохмаль картопляний – розпушувач; поліплаздон XL-10 – супердезінтегрант, аеросил – антифрикційна речовина.

На підставі результатів фармакотехнологічних досліджень із застосуванням методу греко-латинського квадрата математичного планування експерименту запропоновано оптимальний склад для таблетованої ЛФ під назвою «Пастинокард», який розроблено на основі АФІ – фітосубстанції ППТЕГ із використанням дозволених ДР до медичного застосування. Результати випробувань враховано під час розроблення нормативної документації на препарат, зокрема проєкту технологічного регламенту (ТР), зважаючи на технологічне обладнання виробничої дільниці цеху в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”» (м. Харків) – акт апробації ТР від 30.06.2021 р. [9].

У результаті експериментальних досліджень, під час яких застосували метод математичного планування експерименту на основі греко-латинського квадрата, теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено склад таблетованої ЛФ «Пастинокард». Надалі його використано під час випробувань фізико-хімічних і доклінічних фармакологічних досліджень [2,4,6].

Результати досліджень врахували також під час розроблення блок-схеми технологічного процесу виробництва таблеток «Пастинокард» кардіопротекторної дії, що розроблені на основі фітосубстанції ППТЕГ, й апаратурної схеми; апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”» (м. Харків) та для визначення контрольованих технологічних характеристик (параметрів) для кожної зі стадій технологічного процесу виготовлення ЛЗ у формі таблеток.

## Висновки

1. Теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад таблетованого ЛЗ під умовною назвою «Пастинокард» кардіопротекторної дії на основі вітчизняної субстанції рослинного походження – пастернаку посівного трави екстракту густого.

2. Застосувавши метод математичного планування експерименту з використанням греко-латинського квадрата, вивчили вплив 16 допоміжних речовин, що поділили на 4 групи, на фармакотехнологічні властивості порошкових мас для таблетування і таблеток із ППТЕГ. Надалі встановили ранжовані переваги у рядах. У результаті фармакотехнологічних випробувань порошкових мас для таблетування встановлено лідерів серед груп ДР, що дослідили: наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози (найбільш прийнятні результати визначили в порошкових масах, до яких вводили мікрокристалічну целюлозу 101); крохмаль картопляний (з-поміж розпушувачів); кросповідон (поліплаздон) XL10 (із дезінтегрантів), кремнію діоксид колоїдний – аеросил (серед антифрикційних речовин).

3. Встановили можливість отримання таблеток із ППТЕГ методом вологого гранулювання за умови введення до складу порошкових мас ДР, що мають вологоадсорбційні властивості.

4. Результати випробувань використано для розроблення проєктів технологічного регламенту та методик контролю якості на розроблені таблетки «Пастинокард» кардіопротекторної дії.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи результати доклінічних біологічних досліджень, які наведені у відповідних звітах з науково-дослідної роботи, заплановано розширити спектр фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, біофармацевтичних і біологічних випробувань для розроблення нових вітчизняних ЛЗ на основі стандартизованої рослинної субстанції ППТЕГ у формі твердих лікарських форм.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», держреєстрація № 0114.U000945 (2014–2018).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Симоненко Н. А., PhD, каф. промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3949-1826

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3015-8584

Кухтенко О. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4908-6717

Безрукавий Є. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7527-9788

Юр'єва Г. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9719-2122

## Information about the authors:

Symonenko N. A., PhD, Department of Industrial Pharmacy and Economy Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shpychak O. S., DSc, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy and Economy Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kukhtenko O. S., DSc, Professor, Head of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Bezrukavyyi Ye. A., PhD, Associate Professor of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Yurieva H. B., PhD, Associate Professor of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

## References

- Kamarudin, N. A., Markom, M., & Latip, J. (2016). Effects of solvents and extraction methods on herbal plants *Phyllanthus niruri*, *Orthosiphon stamineus* and *Labisia pumila*. *Indian Journal of Science and Technology*, 9(21). <https://doi.org/10.17485/ijst/2016/v9i21/95235>
- Symonenko, N., Shpychak, O., Mishchenko, O., Kyslychenko, V., Shpychak, T., & Graschenkova, S. (2022). Antioxidant and anti-cytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 35(1), 70–76. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253546>
- Farjadmand, F., Khanavi, M., Eftekhari, M., Hosseinsalari, A., Akbarzadeh, T., Safavi, M., Asatouri R., Mirabzadeh M., & Shams, M. (2018). The effect of extraction method on the major constituents and biological effects of *Trachyspermum ammi* L. fruits. *Research Journal of Pharmacognosy*, 5(1), 55–61. Retrieved from [https://www.rjpharmacognosy.ir/article\\_54433.html](https://www.rjpharmacognosy.ir/article_54433.html)
- Symonenko, N. A., Shpychak, O. S., Slipchenko, H. D., & Ruban O. A. (2021). Obgruntuvannia vyboru dopomizhnykh rechovyyn dlia stvorennia tabletok na osnovi pasternaku posivnoho travy ekstraktu hustoho [Justification for the choice of excipients in the creation of tablets based on pasternax of seeding thick extract]. *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 2(4), 149-160. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4\(2\)-149](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4(2)-149)
- Shymorova, Yu. Ye., & Kyslychenko, V. S. (2020). *Protyzapalnyy zasib na osnovi pasternaku posivnoho* [Anti-inflammatory agent based on parsnip]. Ukraine Patent UA 139957. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1412590/>
- Symonenko, N. A., Shpychak, O. S., & Bezrukavyyi, Ye. A. (2023). Rozrobka promyslovoi tekhnologii tabletok kardioprotekornoj dii na osnovi pasternaku posivnoho travy ekstraktu hustoho [Development of industrial technology of tablets with cardioprotective action based on cultivated parsnip herb thick extract]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 16(1), 33-39. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.264981>

7. Kukhtenko, O. S., Hladukh, Ye. V. (2019). Razrabotka sostava tabletok Kardiosten s ispolzovaniem metoda matematicheskogo planirovaniya eksperimenta [Development of the composition of the tablets "Cardiosten" using the method of mathematical planning of the experiment]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2), 166-171. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170988>
8. State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
9. Ministry of Health of Ukraine. (2020). Guidelines ST-N MOH 42 4.0: 2020 "Medicines. Good manufacturing practice". [in Ukrainian]. Retrieved from [https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0\\_2020.pdf](https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0_2020.pdf)



# Age dynamics of strain differences in the morphofunctional state of pancreatic beta- and amylin-producing cells in SHR and Wistar rats

T. A. Hrekova<sup>1</sup>\*, O. V. Melnikova<sup>1</sup>, Ye. V. Kadzharian<sup>1</sup>

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Large-scale epidemiological studies have shown that cardiac pathology and progressive atherosclerosis in patients with diabetes mellitus occurred already at the stage of prediabetes. Obesity and insulin resistance affect cardiometabolic health due to pleiotropic effects of insulin. Despite the vast range of research, some aspects remain hidden links in the overall pathogenesis of metabolic and hemodynamic disorders.

**The aim** of the work was to study the morphofunctional state of pancreatic islets (PIs), beta- and amylin-producing cells in male rats of Wistar strain (normotensive) and SHR (with spontaneous development of hypertension) in age dynamics.

**Materials and methods.** The study was carried out using 38 male Wistar rats and SHRs aged 7 and 24 months. Non-invasive blood pressure (BP) detection procedures were done using the BP-2000 Blood Pressure Analysis System. The morphofunctional state of PIs was examined in serial 5- $\mu$ m thick pancreatic tissue sections. Beta- and amylin-producing cells were detected after histological pre-processing and the use of monoclonal FITC-conjugated antibodies. Image file processing was done via ImageJ software (National Institutes of Health, USA). Levels of glycemia were monitored with a SUPER GLUCOCARD-II glucometer.

**Results.** SHRs were hyperglycemic both at 7 and at 24 months,  $8.41 \pm 0.15$  mmol/l and  $8.90 \pm 0.14$  mmol/l, respectively, with elevated BP,  $155 \pm 5 / 80 \pm 5$  mm Hg and  $165 \pm 5 / 90 \pm 5$  mm, respectively. Old SHRs developed PI hypertrophy mainly associated with the increased number and percentage of beta-cells, apparently in response to hyperglycemia. Both in the PIs of adult and old SHRs, the number of amylin-producing cells was lower while the content of amylin was higher than those in the age-matched Wistar rats.

**Conclusions.** Male SHRs are characterized by a persistent increase in blood pressure and abnormalities of carbohydrate metabolism already at adult age, one of the manifestations of which is hyperglycemia worsening with age. Chronic hyperglycemia in SHRs due to the higher insulin requirement finds its expression in low content of this hormone in the islets at adult age and decreased its content in beta-cells in old animals.

**Key words:** pancreatic islets, hypertension, insulin, amylin, Wistar rats, SHR.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 244-248**

## Вікова динаміка штамових відмінностей морфофункціонального стану бета- та амілін-продукувальних клітин підшлункової залози у щурів SHR і Wistar

Т. А. Грекова, О. В. Мельнікова, Є. В. Каджарян

Масштабні епідеміологічні дослідження довели, що серцева патологія та атеросклероз, який прогресує, у хворих на цукровий діабет наявні вже на стадії переддіабету. Ожиріння й інсулінорезистентність впливають на кардіометаболічний стан через плеiotропну дію інсуліну. Незважаючи на широкий спектр досліджень, деякі аспекти залишаються прихованими ланками поєданого патогенезу метаболічних і гемодинамічних порушень.

**Мета роботи** – вивчити морфофункціональний стан панкреатичних острівців (ПО), бета- та амілін-продукувальних клітин у щурів-самців лінії Wistar (нормотензивних) та SHR (зі спонтанним розвитком гіпертензії) у віковій динаміці.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили на 38 самцях щурів Wistar і SHR віком 7 і 24 місяці. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ) виконали за допомогою системи аналізу АТ ВР-2000. Морфофункціональний стан ПО дослідили на серійних зрізах тканини підшлункової залози завтовшки 5 мкм. Бета- та амілін-продукувальні клітини ідентифікували після попередньої гістологічної обробки та використання моноклональних FITC-кон'югованих антитіл. Файли зображень обробили засобами програмного забезпечення ImageJ. Рівні глікемії контролювали за допомогою глюкометра SUPER GLUCOCARD-II.

**Результати.** SHR були гіперглікемічними і через 7 ( $8,41 \pm 0,15$  ммоль/л), і через 24 місяці ( $8,90 \pm 0,14$  ммоль/л), мали підвищений АТ –  $155 \pm 5 / 80 \pm 5$  мм рт. ст. і  $165 \pm 5 / 90 \pm 5$  мм відповідно. У старих SHR розвинулася гіпертрофія ПО, насамперед пов'язана зі

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/286820>

UDC 612.349.7.014:612.66]:616-092.9  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.286820](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.286820)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 244-248**

**Key words:** pancreatic islets, hypertension, insulin, amylin, Wistar rats, SHR.

\*E-mail: [grekovata@gmail.com](mailto:grekovata@gmail.com)

Received: 04.09.2023 // Revised: 14.09.2023 // Accepted: 22.09.2023



збільшенням кількості та відсотка бета-клітин, імовірно, у відповідь на гіперглікемію. У ПО дорослих і старих SHR кількість клітин, що продукують амілін, менша, а вміст аміліну вищий, ніж у щурів лінії Wistar відповідного віку.

**Висновки.** Самці SHR характеризуються стійким підвищенням артеріального тиску та порушеннями вуглеводного обміну вже в дорослому віці, один із проявів цього – прогресування гіперглікемії з віком. Хронічну гіперглікемію у SHR внаслідок підвищеної потреби в інсуліні визначили за низьким вмістом цього гормону в острівцях у дорослому віці та зниженням його вмісту в бета-клітинах у старих тварин.

**Ключові слова:** панкреатичні острівці, спонтанна гіпертензія, інсулін, амілін, щури Wistar, SHR.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 244-248**

Lately, a considerable number of information has been accumulated about arterial hypertension (AH) not only as a hemodynamic phenomenon, but rather as a complex syndrome that includes various combinations of abnormal distribution of adipose tissue, hyperactivity of the sympathetic nervous system, imbalance of pressor-depressor mechanisms, metabolic perturbations, and other abnormalities [1].

Large-scale epidemiological studies have shown that cardiac pathology and progressive atherosclerosis in patients with diabetes mellitus (DM) occurred already at the stage of prediabetes [2,3].

It is noteworthy that hypertension and dyslipidemia as traditional risk factors for cardiovascular complications are often documented in persons at the prediabetic state [4]. Intensive study results on complex and even contradictory mechanisms, by which obesity and insulin resistance (IR) affect cardiometabolic health, have the potential to extend beyond the earlier concepts existed over the years about IR as being associated exclusively with inadequate insulin effects on carbohydrate metabolism. The actual experience suggests pleiotropic effects of insulin involved in protein and fat metabolism, ion and amino acid transport, cell cycle regulation, cell proliferation and differentiation, and, not least, nitric oxide synthesis [5].

Initial interest in the hormone amylin as a major component and cause of islet amyloidosis prompted a series of intensive studies, resulting in the presentation of a 37-amino acid polypeptide produced and co-secreted with insulin by pancreatic beta-cells. Subsequently, experimental evidence was obtained for the synergistic regulation of blood glucose levels by insulin and amylin, the genes of which contain similar promoter elements, and the transcription factor PDX1 regulates the effect of glucose on both genes [6]. However, the parallel pattern of glucose-stimulated insulin and amylin secretion by beta-cells was altered in experimental models of diabetes, indicating that strict co-expression of the genes for these hormones may be disrupted under certain conditions.

Team collaboration between clinicians and morphologists, having a shared interest to identify the mechanisms of the onset and progression of so prevalent comorbid pathology, has demonstrated the direct effect of hyperamylinemia with the impaired pancreatic beta-cell function on the development of diastolic dysfunction and myocardial hypertrophy after the onset of type 2 DM clinical course, as well as on aggravation of the latter [7,8].

Given the immediacy of the issue, the incidence and complications of this pathology, research has continued at all

levels, including both experimental modeling and clinical studies. Modern approaches to simulation of AH and DM in animals are based on several methodologies. First, functional or morphological abnormalities in disease models induced by characteristic milieu conditioning or specific agent administration; second, the use of genetic animal strains, for example, spontaneously hypertensive rats (SHR) that are primarily normotensive and spontaneously develop chronic hypertension as they age [9].

Despite the vast range of the already carried out and continuing scientific research, some aspects remain hidden links in the overall pathogenesis of metabolic and hemodynamic disorders.

## Aim

Therefore, the aim of the work was to study the morphofunctional state of pancreatic islets (PIs), beta- and amylin-producing cells in male rats of Wistar strain (normotensive) and SHR (with spontaneous development of hypertension) in age dynamics.

## Materials and methods

The study was carried out using 38 male rats assigned to 4 groups: Groups 1 and 2 of 10 animals each – intact male Wistar rats at the age of 7 and 24 months; Groups 3 and 4 of 10 and 8 animals, respectively, – 7- and 24-month-old male SHR.

Experimental procedures of the study were carried out precisely following the national “General Ethical Principles of Animal Experiments” (Ukraine, 2001), aligned with the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes” provisions (Strasbourg, 1986), “Statement on Animal use in Biomedical Research”, adopted by the 41<sup>st</sup> World Medical Assembly (Hong Kong, September 1989) and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes.

Non-invasive blood pressure (BP) detection procedures were done twice using the BP-2000 Blood Pressure Analysis System (Visitech Systems, USA): prior to forming the groups and at the end of the experimental period, before the rats were anesthetized with thiopental (80 mg/kg body weight).

The morphofunctional state of PIs was examined in serial 5- $\mu$ m thick sections from various parts of the pancreas. Beta- and amylin-producing cells were detected after histological

**Table 1.** The area of PIs, the number and area of beta- and amylin-producing cells, the content of insulin and amylin in the cells and PIs of SHR and Wistar rats in age dynamics (M ± m)

Study series	Wistar		SHR	
	7 months	24 months	7 months	24 months
Beta-cells	23 ± 2 58.83 ± 0.29	17 ± 2 69.99 ± 0.78 <sup>(1)</sup>	7 ± 1 65.42 ± 0.32 <sup>(1)</sup>	22 ± 3 66.97 ± 0.43 <sup>(1,2)</sup>
Amylin-producing cells	13 ± 1 58.67 ± 1.15	14 ± 1 48.15 ± 1.39 <sup>(1)</sup>	3 ± 0 51.47 ± 0.49 <sup>(1)</sup>	8 ± 1 <sup>(2)</sup> 57.18 ± 0.26 <sup>(1,2)</sup>
PI area, μm <sup>2</sup>	2137 ± 134	1610 ± 136 <sup>(1)</sup>	845 ± 119 <sup>(1)</sup>	3150 ± 410 <sup>(1,1)</sup>

**In the numerator:** the mean number of cells in the PI; **in the denominator:** the mean cell area; significance of differences  $p < 0.05$  in comparison to 7-month-old<sup>(1)</sup> and 24-month-old<sup>(2)</sup> intact animals and 7-month-old SHR<sup>(1)</sup>.

preprocessing and the use of monoclonal FITC-conjugated antibodies (kits for the immunofluorescence detection of insulin and amylin in tissues manufactured by Peninsula Laboratories Inc., USA). PIs were identified in the ultraviolet excitation spectrum at 390 nm with a high emission 38HE optical light filter (Carl Zeiss, Germany) under an AxioScope microscope (Carl Zeiss, Germany) using the AxioVision 40 V 4.8 software 2.0 (license No. 3005339). An interactive mode of image analysis included extracting an area with statistically significant fluorescence. At least 100 visual fields in each series were subjected to the study, followed by file processing via ImageJ software (National Institutes of Health, USA). For each PI found, parameters characterizing the concentration of hormones and their content in the islet were calculated, automatically detected morphometric parameters were studied: the PI area (μm<sup>2</sup>); the area of the immunoreactive material in the islet (μm<sup>2</sup>); the cross-sectional area and number of beta- and amylin-producing cells in the PI. Levels of glycemia were monitored with a SUPER GLUCOCARD-II glucometer (Arkray Factory, Japan).

The value of the arithmetic mean of the sample (M), its variance and the error of the mean (m) were calculated for all indicators. The statistical comparison of the study results was done by ANOVA. A value of  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

The study revealed that SHRs were hyperglycemic both at adult age (7 months) and at old age (24 months),  $8.41 \pm 0.15$  mmol/l and  $8.90 \pm 0.14$  mmol/l, respectively, with elevated BP,  $155 \pm 5 / 80 \pm 5$  mm Hg and  $165 \pm 5 / 90 \pm 5$  mm Hg at the age of 7 and 24 months, respectively. In Wistar rats with stable BP levels ( $135 \pm 5 / 75 \pm 5$  mm Hg at 7 and 24 months of age), hyperglycemia was observed only at the age of 24 months ( $6.07 \pm 0.16$  mmol/l), while it remained in the euglycemic range ( $4.71 \pm 0.11$  mmol/l) in adults.

An analysis of the immunohistochemical findings of PI morphofunctional state showed a predominance of small-sized PI in their structure classified by area either in male SHR or in Wistar rats, and their number was significantly higher in 7-month-old SHR than that in the age-matched Wistar rats, 80 % versus 51 %, respectively. In old Wistar males, only small- and medium-sized islets were identified, while

large- and giant-sized ones were seen in the age-matched SHR males, that accounted for 12 % and 13 % of the PIs total number identified, respectively (Table 1).

A meaningful finding was that the mean area of PIs in old SHRs was 4 times ( $p < 0.05$ ) higher compared to that in adult ones (Table 1), but this index was, on the contrary, 25 % ( $p < 0.05$ ) lessened in Wistar rats by the age of 24 months. To specify parameters, due to which such a notable change in the mean area of PIs occurred in the animals, the mean number and area of beta- and amylin-producing endocrinocytes were analyzed in their composition. It turned out that the number of beta-cells in the PIs of old SHR was 3 times greater ( $p < 0.05$ ) in comparison to 7-month-old rats, probably causing an increase in their area (Table 1).

Similarly, a 26 % decrease ( $p < 0.05$ ) in this parameter in old Wistar rats compared to adult ones was the most probable reason for the PI area reduction. A comparison across rat lines showed that the mean number of beta-cells in the SHR PIs at 7 months was 70 % ( $p < 0.05$ ) lesser, and at 24 months – 30 % ( $p < 0.05$ ) higher as compared to the age-matched Wistar ones. Changes in the mean area of beta-cells in the experimental and control animals were not as significant, since this mean value was only 2 % more ( $p < 0.05$ ) in old SHR and 19 % ( $p < 0.05$ ) – in Wistar rats when compared with adult ones. Therewith, the mean area of beta-endocrinocytes in 7-month-old SHR was 11 % more ( $p < 0.05$ ), and at 24 months, it was 4 % less ( $p < 0.05$ ) than that in the age-matched Wistar rats (Table 1).

The mean content of insulin in beta-cells did not differ significantly when comparing male SHRs at the age of 7 and 24 months. Contrariwise, this value was significantly increased in old Wistar rats, almost 3 times ( $p < 0.05$ ), compared to that in adults. Subsequent interstrain comparison of the mean insulin content in the beta-cells of animals showed that it was 17 % ( $p < 0.05$ ) greater in SHRs at 7 months, but 60 % ( $p < 0.05$ ) less at 24 months than that in the cells of the age-matched Wistar rats. With regard to the mean insulin content in the PIs, it exceeded the mean value of adult rats by 2.7 times ( $p < 0.05$ ) in 24-month-old SHRs. The same occurred in old Wistar rats, as evidenced by an increase in this parameter by 1.6 times ( $p < 0.05$ ) in comparison to 7-month-old animals. It is worth noting that the PIs of both adult and old SHRs contained less insulin than those of the

age-matched Wistar rats, by 65 % and 42 % ( $p < 0.05$ ) at 7 and 24 months, respectively.

The PIs of 24-month-old SHR rats were characterized by a higher mean number of amylin-producing cells (2.6 times,  $p < 0.05$ ) as compared to 7-month-old ones. When quantitatively comparing this value with that of Wistar rats, the numerical data were clearly defined by 78 % and 43 % ( $p < 0.05$ ) less at 7 and 24 months, respectively. Interestingly, the mean area of amylin-producing cells in SHR rats was 11 % ( $p < 0.05$ ) increased by the age of 24 months, being 12 % ( $p < 0.05$ ) less at the age of 7 months, however, by 19 % ( $p < 0.05$ ) more at 24 months, which was demonstrated by the results of comparison with the age-matched Wistar rats.

The mean content of amylin in the producing cells of SHR rats at 24 months became statistically significantly lower by 4 % ( $p < 0.05$ ) when compared to that of adult animals. This parameter was changed in Wistar rats in an entirely different way, namely, it was 15 % ( $p < 0.05$ ) increased by the age of 24 months. But the most noteworthy were the results of interstrain comparison, which revealed a significantly higher content of amylin in the cells producing it in SHR rats both at 7 and 24 months, which in numbers were 35 % and 13 % ( $p < 0.05$ ), respectively, from the indicators of the age-matched Wistar rats.

A comparative single-strain analysis of the mean amylin content in the PIs of adult and old animals showed a two-fold increase in this indicator ( $p < 0.05$ ) in SHR rats with no statistically significant changes in Wistar rats. However, particular emphasis was placed on the results of interstrain comparisons, strongly indicating the specific pattern of changes in the amylin content in the SHR PIs, since it was 40 % less ( $p < 0.05$ ) at 7 months of age and became 50 % more ( $p < 0.05$ ) at 24 months than that in the age-matched Wistar rats.

Age-specific differences in the percentages of the studied endocrinocytes in the PIs of Wistar and SHR rats were determined. Thus, the percentage of beta-cells in adult and old SHR rats was 70 % and 73 %, respectively, that was higher than that in the age-matched Wistar rats, representing 61 % and 50 %, respectively. So, the maximum percentage of amylin-producing cells (47 %) in 24-month-old SHR rats made total sense within the context of the already obtained morphofunctional parameters.

## Discussion

The pathogenetic links between type 2 DM, essential hypertension with quite a predictable pattern of hyperinsulinemia/IR and obesity development has got robust experimental evidence and been clinically confirmed, as well as the absence of any association between IR and secondary hypertension [10,11]. The competence of the widely used model for the study of essential hypertension on the strain SHR with genetically modified hypertension, manifesting left ventricular hypertrophy along with hyperinsulinemia/IR is worth mentioning [12,13].

The thrust of the study on multifactorial alterations of metabolic phenotypes is to reveal multiple neuronal, inter-

hormonal associations and interreceptor coupling, as well as many other interactions, followed by the determination of intracellular activity. Even though the morphofunctional analysis to some extent represents a mechanistic approach, this study has revealed a number of structural and functional patterns of the conceptual relationship between impaired glucose metabolism and hypertension. Namely, in 7-month-old SHR rats, the mean PI area was more than half less, and at 24 months, it was nearly double that of the age-matched Wistar rats. A four-fold increase in the mean PI area in old male SHR rats appeared to be mostly driven by an increase in the beta-cell number. By contrast, in old Wistar rats, the mean PI area was reduced due to a decrease in the mean beta-cell number, despite their compensatory hypertrophy. Such alteration has been confirmed by the capacity of beta-cells to maintain metabolic homeostasis and normoglycemia through an increase in insulin secretion and/or a rise in the beta-cell number within the PIs [14,15].

In 24-month-old SHR rats, instead, the number and area of amylin-producing cells was increased, thereby increasing the PIs area in these animals. Such a detection is in line with a broadly accepted viewpoint on the toxic effect of hyperamylinemia and the subsequent deposition of amyloid, causing beta-cell dysfunction and contributing to the development of type 2 DM as well as pathogenetically associated cardiovascular disorders [7,16].

However, both at 7 and at 24 months, SHR PIs were characterized by low number of amylin-producing cells, albeit increasing between the two ages. In this regard, it is quite appropriate to suggest a state of impaired carbohydrate metabolism even before the onset of fasting hyperglycemia in hypertensive animals, given the hypoglycemic effect of amylin as a central anorexigen and satiety signal associated with delayed gastric emptying, suppressed secretion of gastric juice and the contra-insular hormone glucagon. And most importantly, amylin is involved in the metabolism of adipose tissue, likewise leptin, regulating body weight in adults [17,18].

Summarizing the data presented on the resulting functional insufficiency of beta-cells in the formation of genetically determined AH, it is reasonable to assume their hyperstimulation by persistent hyperglycemia, followed by depletion with progression of IR, which closes the vicious circle of the metabolic syndrome.

## Conclusions

1. Male SHR rats are characterized by a persistent increase in blood pressure and abnormalities of carbohydrate metabolism already at adult age, one of the manifestations of which is hyperglycemia worsening with age.
2. The revealed hypertrophy of pancreatic islets in old SHR rats is mainly associated with the increased number and percentage of beta-cells, that is an important compensatory mechanism in response to hyperglycemia.
3. Chronic hyperglycemia in SHR rats due to the higher insulin requirement finds its expression in low content of this hormone in the islets at adult age and decreased its content in beta-cells in old animals.

4. Both in the pancreatic islets of adult and old SHR, the number of amylin-producing cells is lower while the content of amylin is higher than those in the age-matched Wistar rats.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Information about the authors:

Hrekova T. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9946-3336

Melnikova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-6807-8440

Kadzharian Ye. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-3640-0749

#### Відомості про авторів:

Грекова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Мельнікова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Каджарян Є. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

#### References

- Louca, P., Menni, C., & Padmanabhan, S. (2020). Genomic Determinants of Hypertension With a Focus on Metabolomics and the Gut Microbiome. *American journal of hypertension*, 33(6), 473-481. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa022>
- Barbu, E., Popescu, M. R., Popescu, A. C., & Balanescu, S. M. (2021). Phenotyping the Prediabetic Population-A Closer Look at Intermediate Glucose Status and Cardiovascular Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 6864. <https://doi.org/10.3390/ijms22136864>
- Liang, Y., Wang, M., Wang, C., Liu, Y., Naruse, K., & Takahashi, K. (2021). The Mechanisms of the Development of Atherosclerosis in Prediabetes. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4108. <https://doi.org/10.3390/ijms22084108>
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, 34(5), 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Belfiore, A., Malaguamera, R., Vella, V., Lawrence, M. C., Sciacca, L., Frasca, F., Morrione, A., & Vigneri, R. (2017). Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View. *Endocrine reviews*, 38(5), 379-431. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00073>
- Bhowmick, D. C., Kudaibergenova, Z., Burnett, L., & Jeremic, A. M. (2022). Molecular Mechanisms of Amylin Turnover, Misfolding and Toxicity in the Pancreas. *Molecules*, 27(3), 1021. <https://doi.org/10.3390/molecules27031021>
- Hayden, M. R. (2023). Overview and New Insights into the Metabolic Syndrome: Risk Factors and Emerging Variables in the Development of Type 2 Diabetes and Cerebrocardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59(3), 561. <https://doi.org/10.3390/medicina59030561>
- Liu, M., Li, N., Qu, C., Gao, Y., Wu, L., & Hu, L. G. (2021). Amylin deposition activates HIF1 $\alpha$  and 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase 3 (PFKFB3) signaling in failing hearts of non-human primates. *Communications biology*, 4(1), 188. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01676-3>
- Lerman, L. O., Kurtz, T. W., Touyz, R. M., Ellison, D. H., Chade, A. R., Crowley, S. D., Mattson, D. L., Mullins, J. J., Osborn, J., Eirin, A., Reckelhoff, J. F., Iadecola, C., & Coffman, T. M. (2019). Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 73(6), e87-e120. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000090>
- Janssen, J. A. M. J. L. (2021). Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 7797. <https://doi.org/10.3390/ijms22157797>
- Mancusi, C., Izzo, R., di Gioia, G., Losi, M. A., Barbato, E., & Morisco, C. (2020). Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High blood pressure & cardiovascular prevention*, 27(6), 515-526. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00408-8>
- Kolesnyk, Yu. M., & Isachenko, M. I. (2020). Markernyi profil remodeliuvannya miokarda pry riznykh etiopatohenychnykh formakh arterialnoi hipertenzii v eksperymenty [Marker profile of myocardial remodeling in different etiopathogenetic forms of arterial hypertension in the experiment]. *Pathologia*, 17(2), 136-141. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212721>
- Szipir, C. (2020). Rat models of human diseases and related phenotypes: a systematic inventory of the causative genes. *Journal of biomedical science*, 27(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00673-8>
- Di Pino, A., & DeFronzo, R. A. (2019). Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine reviews*, 40(6), 1447-1467. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>
- Gómez-Hernández, A., de Las Heras, N., López-Pastor, A. R., García-Gómez, G., Infante-Menéndez, J., González-López, P., González-Illanes, T., Lahera, V., Benito, M., & Escribano, Ó. (2021). Severe Hepatic Insulin Resistance Induces Vascular Dysfunction: Improvement by Liver-Specific Insulin Receptor Isoform A Gene Therapy in a Murine Diabetic Model. *Cells*, 10(8), 2035. <https://doi.org/10.3390/cells10082035>
- Mizukami, H., & Kudoh, K. (2022). Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. *Journal of diabetes investigation*, 13(1), 6-13. <https://doi.org/10.1111/jdi.13679>
- Sonne, N., Karsdal, M. A., & Henriksen, K. (2021). Mono and dual agonists of the amylin, calcitonin, and CGRP receptors and their potential in metabolic diseases. *Molecular metabolism*, 46, 101109. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101109>
- Kahn, S. E., Chen, Y. C., Esser, N., Taylor, A. J., van Raalte, D. H., Zraika, S., & Verchere, C. B. (2021). The  $\beta$  Cell in Diabetes: Integrating Biomarkers With Functional Measures. *Endocrine reviews*, 42(5), 528-583. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab021>



# Аналіз молекулярних механізмів розвитку експериментального цукрового діабету в щурів лінії Вістар за умов впливу переривчастої гіпоксії

Т. В. Іваненко<sup>1b\*</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Є докази, що гіпоксичні тренування в контексті цукрового діабету є особливим видом фізичного навантаження, яке виконується в умовах переривчастої гіпоксії. Цей метод може бути ефективним в управлінні та поліпшенні показників цукрового діабету, враховуючи його потенційний вплив на метаболізм і фізіологічні процеси в організмі. Визначальні аспекти гіпоксичних тренувань при цукровому діабеті – заходи, спрямовані на активацію метаболічних шляхів, покращення функції мітохондрій і регуляцію глюкози в крові. Це може сприяти поліпшенню стану пацієнтів з інсулінорезистентністю, зниженню глікемії та загальної кардіореспіраторної функції.

Гіпоксичні тренування покращують обмін глюкози, збільшуючи чутливість до інсуліну та зменшуючи рівень глюкози в крові, а це особливо корисно для хворих на цукровий діабет.

**Мета роботи** – у зразках тканин підшлункової залози щурів лінії Вістар визначити зміни в експресії генів, що пов'язані з перебігом цукрового діабету, за умов впливу переривчастої гіпоксії.

**Матеріали та методи.** Аналіз експресії генів виконали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу за допомогою набору RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина). Досліджували підшлункову залозу експериментальних тварин.

**Результати.** У результаті ПЛР-дослідження тварин з експериментальним цукровим діабетом і при впливі на його перебіг гіпоксичних тренувань визначили такий розподіл активності генів, що вивчали: гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де  $\Delta\Delta Ct < 30$  (*Ace*; *Cd28*; *Ctla4*; *Dusp4*; *Enpp1*; *Foxp3*; *G6pc*; *Gcgr*; *Glp1r*; *Gpd1*; *Gsk3b*; *Hmox1*; *Ide*; *Ikbkb*; *Il10*; *Il6*; *Ins1*; *Nfkb1*; *Nkx2-1*; *Parp1*; *Pdx1*; *Pik3cd*; *Pik3r1*; *Ppargc1a*; *Ptpn1*; *Rab4a*; *Retn*; *Slc14a2*; *Snap25*; *Sod2*; *Stx4*; *Stxbp1*; *Stxbp2*; *Tnf*; *Tnfrsf1a*; *Tnfrsf1b*; *Ucp2*; *Vamp2*; *Vegfa*); гени, в яких не виявлені достовірні зміни в зразках щодо контрольної групи (*Acly*; *Adra1a*; *Adrb3*; *Agt*; *Akt2*; *Aqp2*; *Ccl5*; *Ccr2*; *Ceacam1*; *Cebpa*; *Dpp4*; *Fbp1*; *Foxc2*; *Foxg1*; *Gcg*; *Gck*; *Hnf1b*; *Hnf4a*; *Icam1*; *Ifg*; *Igfbp5*; *Il12b*; *Il4r*; *Inpp1*; *Irs1*; *Irs2*; *Mapk14*; *Mapk8*; *Neurod1*; *Nos3*; *Nrf1*; *Nsf*; *Ppara*; *Pparg*; *Pygl*; *Sell*; *Serpine1*; *Slc2a4*; *Snap23*; *Srebf1*; *Stxbp4*; *Tgfb1*; *Trib3*; *Vamp3*; *Vapa*); генів з високою експресією порівняно з контрольною групою немає.

**Висновки.** Гени *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, котрі зазнали впливу гіпоксичних тренувань, виявили як білки з низькою експресивною активністю. Результатом дії гіпоксичних тренувань на зниження експресії білків *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів із діабетом може бути вплив на мітохондріальний м'язовий дихальний ланцюг, зміна передачі сигналів інсуліну й усунення молекулярних дефектів діабетичної нефропатії. Експресія генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifg*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, що зазнали впливу гіпоксичних тренувань, вийшла на рівень контрольних (інтактних) тварин. Результатом унормування експресії генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifg*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* може бути вплив ефектів гіпоксичних тренувань на молекулярні механізми регулювання гормонів і сигналів, що пов'язані з обміном речовин та ендокринною системою, впливом на імунну систему та запальні процеси, а також інсулінорезистентність.

**Ключові слова:** щури лінії Wistar, підшлункова залоза, цукровий діабет, гіпоксична гіпоксія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 3(43). С. 249-253

## Analysis of molecular mechanisms of the development of experimental diabetes in Wistar rats under conditions of intermittent hypoxia

T. V. Ivanenko

There is strong evidence that hypoxic training, within the context of diabetes, constitutes a specialized form of exercise performed under conditions of intermittent hypoxia. This approach holds promise for effectively managing and enhancing diabetes outcomes, as it has the potential to influence metabolism and physiological processes within the body significantly. The key elements of hypoxic training in diabetes encompass activities geared toward activating metabolic pathways, enhancing mitochondrial function, and regulating blood glucose levels. Such interventions can potentially lead to improvements in insulin resistance, a reduction in glycemia, and an overall enhancement of

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287633>

UDC 616.379-008.64:616-008.72.21-008.64]-092.18:577.2]-092.9:599.323.4  
DOI: 10.14739/2409-2932.2023.3.287633

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 249-253

Key words: Wistar rats, pancreas, diabetes, hypoxia.

\*E-mail: [IvanenkoTV@i.ua](mailto:IvanenkoTV@i.ua)

Received: 05.09.2023 // Revised: 18.09.2023 // Accepted: 29.09.2023

cardiorespiratory function. Hypoxic training achieves these benefits by heightening insulin sensitivity and reducing blood glucose levels, which can be particularly advantageous for individuals with diabetes.

**The aim of the work** is to determine changes in the expression of genes associated with the course of diabetes under conditions of exposure to intermittent hypoxia in pancreatic tissue samples of Wistar rats.

**Materials and methods.** Analysis of gene expression was used by the polymerase chain reaction method with reverse transcription in real-time using the RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Rat Diabetes kit (QIAGEN, Germany), where the pancreas of experimental animals was studied.

**Results.** According to the results of the PCR study of animals with experimental diabetes and the influence of hypoxic training on its course, the activity of the studied genes can be divided as follows: genes with low expression compared to the control group of animals, where  $\Delta\Delta Ct < 30$  (*Ace*; *Cd28*; *Ctla4*; *Dusp4*; *Enpp1*; *Foxp3*; *G6pc*; *Gcgr*; *Glpi1*; *Gpd1*; *Gsk3b*; *Hmox1*; *Ide*; *Ikbkb*; *Il10*; *Il6*; *Ins1*; *Nfkb1*; *Nkx2-1*; *Parp1*; *Pdx1*; *Pik3cd*; *Pik3r1*; *Ppargc1a*; *Ptpn1*; *Rab4a*; *Retn*; *Slc14a2*; *Snap25*; *Sod2*; *Stx4*; *Stxbp1*; *Stxbp2*; *Tnf*; *Tnfrsf1a*; *Tnfrsf1b*; *Ucp2*; *Vamp2*; *Vegfa*); genes in which no significant changes were detected in the samples in relation to the control group (*Acly*; *Adra1a*; *Adrb3*; *Agt*; *Akt2*; *Aqp2*; *Ccl5*; *Ccr2*; *Ceacam1*; *Cebpa*; *Dpp4*; *Fbp1*; *Foxc2*; *Foxg1*; *Gcg*; *Gck*; *Hnf1b*; *Hnf4a*; *Icam1*; *Irfng*; *Igfbp5*; *Il12b*; *Il4r*; *Inpp1*; *Irs1*; *Irs2*; *Mapk14*; *Mapk8*; *Neurod1*; *Nos3*; *Nrf1*; *Nsf*; *Ppara*; *Pparg*; *Pygl*; *Sell*; *Serpine1*; *Slc2a4*; *Snap23*; *Srebf1*; *Stxbp4*; *Tgfb1*; *Trib3*; *Vamp3*; *Vapa*); there are no genes with high expression compared to the control group.

**Conclusions.** The *Nkx2-1* genes, *Pik3r1*, and *Slc14a2* in rats subjected to experimental diabetes displayed notably reduced protein expression activity. Hypoxic training demonstrated an impact on mitigating the expression of the *Nkx2-1* protein, which suggests that it might affect the mitochondrial muscle respiratory chain, modulate insulin signaling, and potentially rectify molecular deficiencies associated with diabetic nephropathy. Expression of *Dpp4* genes, *Gck*, *Irfng*, *Mapk8*, *Nsf* and *Sell* in rats with experimental diabetes and the effect of hypoxic training on it were reduced to the level of control (intact) rats. As a result of the normalization of *Dpp4* gene expression, *Gck*, *Irfng*, *Mapk8*, *Nsf* and *Sell* may be the influence of the effects of hypoxic training on molecular mechanisms of regulation of hormones and signals related to metabolism and the endocrine system, effects on the immune system and inflammatory processes, as well as insulin resistance.

**Key words:** Wistar rats, pancreas, diabetes, hypoxia.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 249-253**

У попередньому дослідженні, що було присвячене аналізу експресії генів, пов'язаних з діабетом, у зразках тканин підшлункової залози щурів лінії Вістар, показано: низка генів, а саме *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *SLC14A2*, збільшують свою експресивну активність при розвитку експериментального цукрового діабету [1]. На нашу думку, ці зміни характеризують розвиток компенсаторних механізмів, спрямованих на збереження клітинного потенціалу ендокринного апарату підшлункової залози, а також є початковими етапами формування пізніх ускладнень перебігу цукрового діабету, як-от нефропатії.

Зміни експресії генів, про які йдеться, зумовлюють доцільність дослідження питання про те, як клітини підшлункової залози адаптуються до високого рівня цукру в крові, що характеризує цукровий діабет. Вивчивши названі генетичні маркери, вперше простежили ці важливі зміни на молекулярному рівні. Це дослідження мало два ключових аспекти. По-перше, результати, що одержали, свідчать про наявність інтегрованих компенсаторних механізмів, які допомагають зберегти функціональність підшлункової залози. Ці механізми можуть забезпечити нормальний рівень продукції та виділення інсуліну, а це є ключовим для зниження рівня цукру в крові. Така адаптація може мати важливе значення для виживання клітин та здоров'я при патологічних змінах, що супроводжують цукровий діабет. По-друге, спостерігали важливі початкові процеси, що можуть зумовлювати виникнення пізніх ускладнень цукрового діабету (нефропатії). Розуміння цих початкових стадій може відкрити шляхи для розроблення нових стратегій профілактики та лікування ускладнень цукрового діабету.

У цій статті розглянуто складні зміни, що виникають при інтеракції генів і клітинних процесів, спричинених

однією з найпоширеніших і найтяжчих хвороб сучасності – цукровим діабетом, та під впливом переривчастої гіпоксії. Ця дослідницька робота здійснена в рамках багаторічного дослідження молекулярних аспектів розвитку цукрового діабету та змін, що виникають при екзогенних впливах (гіпоксичній гіпоксії).

### Мета роботи

У зразках тканин підшлункової залози щурів лінії Вістар визначити зміни в експресії генів, що пов'язані з перебігом цукрового діабету, за умов впливу переривчастої гіпоксії.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 10 білих щурах лінії Вістар, яких поділили на 2 групи (по 5 особин у кожній): 1 група – контрольна (інтактна); 2 група – тваринам одноразово внутрішньоочередово вводили стрептозотоцин (Sigma-Chemical, США) у дозі 50 мг/кг, розчинений в 0,5 мл 0,2 М цитратного буфера рН = 4,5. Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження розвитку цукрового діабету в щурів 2 групи через 2 тижні після введення стрептозотоцину концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра GlucoCard-II (Японія) визначали в усіх експериментальних тварин. Після індукції цукрового діабету щурам здійснювали щоденні гіпоксичні тренування по 6 годин протягом 15 днів за схемою: на 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту від 1–5 км над рівнем моря, а останні 10 днів – 6 км над рівнем моря.

Після декапітації експериментальних тварин під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) проводили забір підшлункової залози, яку фіксували в розчині Буена (20

Таблиця 1. Активність експресії генів у щурів з експериментальним цукровим діабетом під впливом гіпоксичних тренувань щодо показників інтактних щурів

Гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$	Гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$	Гени, в яких не виявлені зміни в зразках щодо контрольної групи*
Немає	<i>Ace; Cd28; Ctla4; Dusp4; Enpp1; Foxp3; G6pc; Gcgr; Glp1r; Gpd1; Gsk3b; Hmox1; Ide; Ikbkb; Il10; Il6; Ins1; Nfkb1; Nkx2-1; Parp1; Pdx1; Pik3cd; Pik3r1; Ppargc1a; Ptpn1; Rab4a; Retn; Slc14a2; Snap25; Sod2; Stx4; Stxbp1; Stxbp2; Tnf; Tnfrsf1a; Tnfrsf1b; Ucp2; Vamp2; Vegfa</i>	<i>Acy; Adra1a; Adrb3; Agt; Akt2; Aqp2; Ccl5; Ccr2; Ceacam1; Cebpa; Dpp4; Fbp1; Foxc2; Foxg1; Gcg; Gck; Hnf1b; Hnf4a; Icam1; Ifng; Igfbp5; Il12b; Il4r; Inpp1; Irs1; Irs2; Mapk14; Mapk8; Neurod1; Nos3; Nr1; Nsf; Ppara; Pparg; Pygl; Sell; Serpine1; Slc2a4; Snap23; Srebf1; Stxbp4; Tgfb1; Trib3; Vamp3; Vapa</i>

\*: середній пороговий цикл цього гена не визначений, а отже його експресія не виявлена; **червоним кольором** позначені гени щурів із цукровим діабетом без гіпоксичних тренувань, які мали високу експресійну активність щодо інтактної групи тварин; **зеленим кольором** позначені гени щурів із цукровим діабетом без гіпоксичних тренувань, що мали низьку експресійну активність щодо інтактної групи тварин.

Таблиця 2. Гени, які зазнали змін експресії, за експериментальними групами

Експресія генів	Експериментальний цукровий діабет	Експериментальний цукровий діабет і гіпоксичні тренування
<i>Nkx2-1; Pik3r1; Slc14a2</i>	підвищена	знижена
<i>Dpp4; Gck; Ifng; Mapk8; Nsf; Sell</i>	знижена	нормалізована

годин). Після стандартної гістологічної обробки зразки заливали в парапласт (MkCormick, США).

Для аналізу експресії генів використали метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу за допомогою набору RTI Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження в експериментальних тварин була підшлункова залоза.

Статистичний аналіз результатів ПЛР здійснили за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина), використавши  $\Delta\Delta\text{Ст}$  метод [2].

## Результати

У результаті ПЛР-дослідження тварин з експериментальним цукровим діабетом і під впливом на його перебіг гіпоксичних тренувань активність генів, що вивчали, можна визначити так: гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де  $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$ , та гени, в яких не виявлено достовірних змін у зразках щодо контрольної групи (табл. 1).

## Обговорення

Доведено, що гіпоксичні тренування в контексті цукрового діабету є особливим видом фізичного навантаження, що виконується в умовах переривчастої гіпоксії. Цей метод може бути ефективним в управлінні та поліпшенні показників цукрового діабету, враховуючи його потенційний вплив на метаболізм і фізіологічні процеси в організмі [3,4]. Визначальні аспекти гіпоксичних тренувань при цукровому діабеті – заходи, спрямовані на активацію метаболічних шляхів, покращення функції мітохондрій і регуляцію глюкози в крові. Це може сприяти поліпшенню стану пацієнтів з інсулінорезистентністю, зниженню глікемії та загальної кардіореспіраторної функції [5,6,7].

Гіпоксичні тренування покращують обмін глюкози, збільшуючи чутливість до інсуліну та зменшуючи рівень глюкози в крові, а це особливо корисно для хворих на цукровий діабет [8].

Згідно з результатами наших молекулярних досліджень, що наведені в таблиці 2, у щурів із цукровим діабетом та гіпоксичними тренуваннями такі гени, як *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* зайняли групу білків з низькою експресією. Саме вони, як виявлено в попередніх дослідженнях [1], мали високу експресивну активність у щурів з діабетом, але без супроводу гіпоксичними тренуваннями. Такі зміни можуть свідчити, що гіпоксичні тренування підвищують активність мітохондріально-м'язового дихального ланцюга [9], відіграють важливу роль в адаптації організму до умов недостатності кисню й оптимізації його енергетичного обміну, який вкрай напружений при цукровому діабеті [10].

Мітохондріальний м'язовий дихальний ланцюг – ключова біохімічна система, що забезпечує утворення АТФ, основного джерела енергії для клітин. Цей процес відбувається у мітохондріях, включає комплекси білків і ферментів, що здійснюють транспорт протонів та електронів через мітохондріальну мембрану, сприяючи утворенню АТФ. Дозована гіпоксія, що супроводжує гіпоксичні тренування, може впливати на функціонування мітохондріального м'язового дихального ланцюга. Недостатній доступ кисню може спричинити адаптацію мітохондрій і посилення їхньої роботи для забезпечення клітини необхідною енергією. Гіпоксичні тренування можуть сприяти підвищенню адаптації організму до недостатності кисню, покращуючи функцію мітохондрій та оптимізуючи м'язовий метаболізм. Це може призводити до ефективнішого використання кисню та покращення енергетичного обміну при цукровому діабеті, про що свідчить зниження рівня експресії гена *Nkx2-1*.

Наголосимо на можливій зміні передачі сигналів інсуліну при поєднанні гіпоксичних тренувань і цукрового діабету. Передавання сигналів інсуліну передбачає складні біохімічні процеси, що відбуваються при взаємодії інсуліну з інсуліновими рецепторами на поверхні клітин, а саме зв'язування інсуліну з інсуліновим рецептором, активація інсулінового рецептора та наступна фосфорилляція, активація сигнальних шляхів, у яких важлива роль належить білку *Pik3r1* [11].

Активна експресія білка *Slc14a2* при цукровому діабеті та його зниження під впливом гіпоксичних тренувань свідчить про включення каскаду наступних механізмів, що зменшують ризики розвитку діабетичної нефропатії [12]. Молекулярні механізми діабетичної нефропатії досить складні та пов'язані з дефектами, що виникають у результаті тривалого впливу підвищених рівнів глюкози в крові. Основні молекулярні механізми діабетичної нефропатії передбачають глікацію білків (глікозилювання), запалення й оксидативний стрес, активацію профібротичних шляхів, фіброз і дифузію мезангія, дисфункцію ендотелію та ангіопатію, активацію експресії білків, пов'язаних із регуляцією ниркової функції, й одним із них є ген *Slc14a2*.

Активність експресії білків *Dpp4*, *Gck*, *Ifng*, *Mapk8*, *Nsf*, *Sell* при цукровому діабеті знижена, а після здійснення експериментальним тваринам гіпоксичних тренувань експресія групи названих генів не відрізнялась від показників інтактних щурів (табл. 2).

Ген *Dpp4* – фермент, що впливає на обробку пептидів і білків в організмі. *Dpp4* відіграє важливу роль у регулюванні гормонів і сигналів, що пов'язані з обміном речовин та ендокринною системою. *Dpp4* впливає на різні гормони, зокрема на інкретини (GLP-1 та GIP), які мають важливе значення для регуляції рівня цукру в крові та контролі апетиту. Ген *Dpp4* і його білковий продукт *Dpp4* є об'єктом активного наукового дослідження, особливо в контексті розуміння та лікування захворювань, пов'язаних з обміном речовин та ендокринною системою, зокрема цукрового діабету [13].

Білок *Gck*, також відомий як ген глікокінази, відіграє ключову роль у регуляції рівня глюкози в крові. Ген *Gck* і його білковий продукт глікокіназу вивчають як потенційні цілі для терапії цукрового діабету й інших захворювань, що пов'язані з обміном речовин [14].

Ген *Ifng*, який кодує білок інтерферону- $\gamma$ , важливий при розвитку цукрового діабету, особливо в аспекті його впливу на імунну систему та запальні процеси, що залучені в патогенез цього захворювання. Основна роль гена *Ifng* при цукровому діабеті передбачає запальну й імунну відповідь: інтерферон- $\gamma$  є ключовим цитокином, що регулює імунну відповідь та запальні процеси. В окремих випадках цукрового діабету виявляють активацію імунної системи та підвищені рівні запальних маркерів, де інтерферон- $\gamma$  може відігравати свою роль [15].

Ген *Mapk8* кодує білок c-Jun N-кіназу 1 (JNK1), має важливе значення в контексті цукрового діабету та його ускладнень. Цей ген і його білковий продукт вивчають

для поглиблення розуміння молекулярних механізмів, що спричиняють розвиток і прогресування цукрового діабету. Основні аспекти ролі гена *Mapk8* при цукровому діабеті включають інсулінорезистентність. Так, *Mapk8* може бути залучений у сигнальні шляхи, які призводять до інсулінорезистентності. Дослідження показали, що *Mapk8* може бути пов'язаний з апоптозом бета-клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін. Це може істотно впливати на розвиток цукрового діабету. *Mapk8* бере участь у регуляції метаболічних процесів, що впливають на прогресування цукрового діабету та його ускладнень [16].

Ген *Nsf* (N-ethylmaleimide Sensitive Fusion Protein) відіграє важливу роль у клітинному транспорті та об'єднанні мембран. Проте його конкретну функцію при цукровому діабеті остаточно не з'ясовано, і дослідження в цьому напрямі тривають. Деякі аспекти ролі гена *Nsf* при цукровому діабеті можуть включати вплив на інсулінорезистентність. Зокрема, *Nsf* може брати участь у регуляції клітинного транспорту й секреції інсуліну. Дефекти в цьому процесі можуть зумовлювати інсулінорезистентність, а це є ключовим аспектом розвитку цукрового діабету 2 типу. *Nsf* впливає на екзоцитоз, зокрема бере участь у регуляції рівня інсуліну в крові [17].

Дослідження гена *Sell* і його білкового продукту L-селектину при розвитку цукрового діабету спрямовані на оцінювання його можливої ролі в запаленні, ендотеліальній дисфункції та розвитку ускладнень, що пов'язані з цукровим діабетом. L-селектин може впливати на функцію ендотелію, що є важливою у виникненні та прогресуванні цукрового діабету та ускладнень, що він спричиняє [18].

Наведені зміни в молекулярних механізмах розвитку цукрового діабету при гіпоксичних тренуваннях демонструють ефекти саногенного впливу останніх на перебіг цукрового діабету, а також визначають можливі напрями наступних досліджень.

## Висновки

1. Гени *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, котрі зазнали впливу гіпоксичних тренувань, виявили як білки з низькою експресивною активністю.

2. Результатом дії гіпоксичних тренувань на зниження експресії білків *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів із діабетом може бути вплив на мітохондріальний м'язовий дихальний ланцюг, зміна передачі сигналів інсуліну й усунення молекулярних дефектів діабетичної нефропатії.

3. Експресія генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifng*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, що зазнали впливу гіпоксичних тренувань, вийшла на рівень контрольних (інтактних) тварин.

4. Результатом унормування експресії генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifng*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* може бути вплив ефектів гіпоксичних тренувань на молекулярні механізми регулювання гормонів і сигналів, що пов'язані з обміном речовин та ендокринною системою, впливом на імунну систему та запальні процеси, а також інсулінорезистентність.



**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

#### Відомості про автора:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

#### Information about author:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- Ivanenko, T. V. (2023). Vyznachennia molekuliarnykh mekhanizmiv rozvytku ta perebihu eksperymentalnoho tsukrovoho diabetu v shchuriv linii Vistar [Determination of molecular mechanisms of development and course of experimental diabetes mellitus in Wistar rats]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 16(2), 154-157. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281209>
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods*, 25(4), 402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Serebrovska, T. V. (2020). Indyvidualni osoblyvosti reaktsii na hipoksiiu: suchasni pohliady na mekhanizmy ta prykladni aspekty [Individual features of the response to hypoxia: modern views on mechanisms and applied aspects]. *Pathological physiology – health care of Ukraine*. Abstracts of reports of the 8th National Congress of Pathophysiologists of Ukraine with international participation (pp. 184-184). Odesa: UkrNDI medytsyny transportu [in Ukrainian].
- Mekjavic, I. B., Amon, M., Kölegård, R., Kounalakis, S. N., Simpson, L., Eiken, O., Keramidas, M. E., & Macdonald, I. A. (2016). The Effect of Normobaric Hypoxic Confinement on Metabolism, Gut Hormones, and Body Composition. *Frontiers in physiology*, 7, 202. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00202>
- Urdampilleta, A., González-Muniesa, P., Portillo, M. P., & Martínez, J. A. (2012). Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *Journal of physiology and biochemistry*, 68(2), 289-304. <https://doi.org/10.1007/s13105-011-0115-1>
- Ye, J., Gao, Z., Yin, J., & He, Q. (2007). Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 293(4), E1118-E1128. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00435.2007>
- Yin, J., Gao, Z., He, Q., Zhou, D., Guo, Z., & Ye, J. (2009). Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 296(2), E333-E342. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90760.2008>
- Chen, C. Y., Tsai, Y. L., Kao, C. L., Lee, S. D., Wu, M. C., Mallikarjuna, K., Liao, Y. H., Ivy, J. L., & Kuo, C. H. (2010). Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-1 $\alpha$  signaling. *The Chinese journal of physiology*, 53(1), 62-71. <https://doi.org/10.4077/cjp.2010.amk078>
- Coon, E. A., Ahlskog, J. E., Patterson, M. C., Niu, Z., & Milone, M. (2016). Expanding Phenotypic Spectrum of NKX2-1-Related Disorders-Mitochondrial and Immunologic Dysfunction. *JAMA neurology*, 73(2), 237-238. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2015.2976>
- Sivitz, W. I., & Yorek, M. A. (2010). Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 12(4), 537-577. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2531>
- Rojek, A., & Niedziela, M. (2010). Insulin receptor and its relationship with different forms of insulin resistance. *Advances in Cell Biology*, 2010, 58-89. <https://doi.org/10.2478/v10052-010-0004-8>
- Jaffa, M. A., Kobeissy, F., Al Hariri, M., Chalhouh, H., Eid, A., Ziyadeh, F. N., & Jaffa, A. A. (2012). Global renal gene expression profiling analysis in B2-kinin receptor null mice: impact of diabetes. *PLoS one*, 7(9), e44714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044714>
- Godinho, R., Mega, C., Teixeira-de-Lemos, E., Carvalho, E., Teixeira, F., Fernandes, R., & Reis, F. (2015). The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class?. *Journal of diabetes research*, 2015, 806979. <https://doi.org/10.1155/2015/806979>
- Bonnefond, A., Unnikrishnan, R., Doria, A., Vaxillaire, M., Kulkarni, R. N., Mohan, V., Trischitta, V., & Froguel, P. (2023). Monogenic diabetes. *Nature reviews. Disease primers*, 9(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00421-w>
- Sasaki, Y., Ihara, K., Matsuura, N., Kohno, H., Nagafuchi, S., Kuramaru, R., Kusuohara, K., Takeya, R., Hoey, T., Sumimoto, H., & Hara, T. (2004). Identification of a novel type 1 diabetes susceptibility gene, T-bet. *Human genetics*, 115(3), 177-184. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1146-2>
- Osawa, H., Yamada, K., Tabara, Y., Ochi, M., Onuma, H., Nishida, W., Shimizu, I., Kawamoto, R., Fujii, Y., Miki, T., Ohashi, J., & Makino, H. (2008). The G/G genotype of a single nucleotide polymorphism at -1066 of c-Jun N-terminal kinase 1 gene (MAPK8) does not affect type 2 diabetes susceptibility despite the specific binding of AP2 $\alpha$ . *Clinical endocrinology*, 69(1), 36-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03143.x>
- Yung, J. H. M., & Giacca, A. (2020). Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes. *Cells*, 9(3), 706. <https://doi.org/10.3390/cells9030706>
- Stavarachi, M., Panduru, N. M., Serafinceanu, C., Moța, E., Moța, M., Cimponeriu, D., & Ion, D. A. (2011). Investigation of P213S SELL gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus and related end stage renal disease. A case-control study. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 52(3 Suppl), 995-998.



# Результати клінічного випробування остеосинтезу шийки плечової кістки імплантатами з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу

М. Л. Головаха<sup>1</sup>, В. В. Чорний<sup>2</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Метали, які використовують для виготовлення різних імплантатів для травматології, мають всі необхідні механічні властивості, але ці матеріали здатні окислюватись. Вуглець-вуглецеві композитні матеріали проникні для рентгенівських променів, легко піддаються механічній обробці. Їх успішно використовують при остеосинтезі й ендопротезуванні кісткових структур завдяки комплексу необхідних фізико-механічних і хімічних властивостей.

**Мета роботи** – порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів із переломами проксимальної частини плечової кістки пластинами з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу та з титану.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використовували пластину з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу для остеосинтезу проксимальної частини плеча. В пацієнтів із групи порівняння застосовували пластину з титану. У групу дослідження залучили 20 пацієнтів, у групу порівняння – 15 осіб. Аналіз результатів виконали, використавши шкалу Constant–Murley та опитувальник Quick DASH.

**Результати.** Порівняльне дослідження результатів лікування пацієнтів з основної та групи порівняння показало більш виражений позитивний ефект від лікування у групі, де здійснили остеосинтез шийки плечової кістки пластиною з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу, на 3, 6 та 12 місяці спостереження внаслідок зменшення болювого синдрому у плечі та проявів порушення функції – визначили покращення повсякденної діяльності, підвищення якості життя.

**Висновки.** Аналіз віддалених результатів лікування проксимальних переломів плечової кістки пластиною з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу та титану, одержаних за допомогою шкали Constant–Murley та опитувальника Quick DASH, показав статистично підтвержене покращення функції плечових суглобів, зівставне для цих методів.

**Ключові слова:** остеосинтез, переломи шийки плечової кістки, кісткові пластини, хірургічне лікування.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 254-259**

## Results of a clinical trial of humeral neck osteosynthesis with carbon – carbon composite material

M. L. Holovakha, V. V. Chorny

The metals utilized in the production of various implants in traumatology possess all the required mechanical properties. However, these materials are susceptible to oxidation. Carbon-carbon composites, on the other hand, exhibit X-ray transparency and are easily machinable. Thanks to their intricate yet essential physical, mechanical, and chemical properties, they find effective application in osteosynthesis and endoprosthesis procedures for bone structures.

**The aim** of this study is to comparative view of the treatment outcomes for patients with fractures of the proximal part of the humerus by carbon-carbon composite material plates and titanium plates.

**Materials and methods.** In this study, a carbon-carbon composite material plate was conducted osteosynthesis of the proximal part of the shoulder. In the comparison group, a titanium plate was employed. The study group comprised 20 patients, while the comparison group included 15 patients. The analysis of the results was carried out utilizing the Constant–Murley scale and the Quick DASH questionnaire.

**Results.** A comparative study of treatment outcomes between the main and comparison groups revealed a more significant positive treatment effect in the group that underwent osteosynthesis of the humeral neck by a carbon-carbon composite material plate. This effect was observed at the 3-month, 6-month, and 12-month evaluation points. It was characterized by reduced shoulder pain, alleviated dysfunction manifestations, enhanced daily activities, and improved overall quality of life among patients in this group.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/286567>

UDC 616.717.42-001.5-089.2-089.843-77-071  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.286567](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.286567)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 254-259**

**Key words:** osteosynthesis fracture, shoulder fractures, bone plates, surgery treatment.

\*E-mail: [golovahaml@gmail.com](mailto:golovahaml@gmail.com)

Received: 28.08.2023 // Revised: 15.09.2023 // Accepted: 25.09.2023

**Conclusions.** The analysis of long-term treatment outcomes for proximal humerus fractures, utilizing both carbon-carbon composite material plates and titanium plates, by the Constant–Murley scale and the Quick DASH questionnaire, demonstrated statistically confirmed improvements in shoulder joint function for both treatment methods.

**Key words:** osteosynthesis fracture, shoulder fractures, bone plates, surgery treatment.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 254-259**

У сучасній травматології та ортопедії все більше уваги приділяють використанню алопластичних матеріалів при переломах кісток та під час органозберігальних операцій, що потребують заміщення дефектів після резекції пухлин. Широко застосовують різноманітні імплантати, якими здійснюють протезування при великих дефектах довгих кісток, адже вони дають змогу не тільки зберегти кінцівку, але й відновити її функцію [12,13].

Вуглецеві матеріали, зокрема вуглець-вуглецеві композитні матеріали, є відносно новими конструкційними матеріалами для імплантації [4,9]. Їх успішно використовують при остеосинтезі й ендопротезуванні кісткових структур завдяки комплексу необхідних фізико-механічних і хімічних властивостей. Зауважимо, що за окремими з них вони перевершують традиційні металеві та полімерні імплантати [1,7].

Вуглець-вуглецеві композитні матеріали проникні для рентгенівських променів, піддаються механічній обробці [2,11]; вони не іонізуються при опроміненні та не є джерелом вторинного випромінювання, і це дає змогу провести курси післяопераційної променевої терапії [3,8]. Комбінований остеосинтез із використанням вуглецевих фіксаторів особливо ефективний, коли діагностовано остеопороз, патологічні переломи [5,6].

Доведено, що вуглець-вуглецевий матеріал є біоінертним. Це підтверджено відсутністю клітинної реакції навколо вуглецевих фрагментів [10,14].

За результатами попередніх експериментальних досліджень, можливе використання розробленого матеріалу на основі вуглець-вуглецевого композитного матеріалу для імплантації в живий організм. Для клінічної апробації обрали пластину з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу для остеосинтезу перелому проксимального відділу плеча [15,16].

## Мета роботи

Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів із переломами проксимальної частини плечової кістки пластинами з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу та з титану.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 35 пацієнтів, які перебували на лікуванні з грудня 2020 року до червня 2022 року на клінічних базах кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медичного університету. У вибірці пацієнтів 5 (14,3 %) чоловіків і 30 (85,7 %) жінок. Середній вік пацієнтів становив 62 [48; 70] роки. Ураження кінцівки, що домінує, виявили в 53 % випадків. У

групі дослідження 20 пацієнтам проведено остеосинтез проксимальної частини плеча пластиною з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу. Структура груп пацієнтів за віком і статтю наведена в таблиці 1.

Усім пацієнтам здійснили клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження, протипоказань для оперативного втручання не виявили. Хворим здійснили комплексне лікування, спрямоване на відновлення функції плечового суглоба. Терапія передбачала хірургічне втручання з остеосинтезу шийки плечової кістки, надалі – комплекс реабілітаційних заходів, ідентичний для пацієнтів обох груп спостереження, зокрема ортопедичний режим і дотримання певного обсягу рухової активності. Крім того, призначали консервативну терапію відповідно до локальних протоколів ведення патології.

Оцінювання функціонального статусу пацієнтів і вплив больового синдрому в плечових суглобах на порушення життєдіяльності в післяопераційному періоді на 3, 6 і 12 місяць після остеосинтезу шийки плечової кістки здійснили, застосувавши шкалу Constant–Murley та опитувальник Quick DASH.

Під час роботи використали клінічні та рентгенологічні методи дослідження, виконали порівняльний аналіз результатів лікування. Статистично числові показники опрацювали за допомогою програм Microsoft Office Excel 2010 та Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JРZ804I382130ARCН10-J). Дані описової статистики наведено як середнє значення ± стандартна похибка. Достовірність відмінностей результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, вірогідними розбіжності вважали на рівні не менше ніж 95 % –  $p < 0,05$ .

## Результати

Оцінювання функціонального статусу пацієнтів і впливу больового синдрому в плечових суглобах на порушення життєдіяльності в післяопераційному періоді на 3, 6 та 12 місяць після остеосинтезу шийки плечової кістки, здійснене за допомогою шкали Constant–Murley, показало значущі відмінності між групами хворих.

За результатами розділу шкали Constant–Murley, що визначає больовий синдром (2 запитання, максимальна кількість балів – 15), на третій місяць після остеосинтезу шийки плечової кістки зафіксовано високий рівень болю в обох групах пацієнтів: 7 [5; 10] балів у групі порівняння, 8 [6; 8] – у групі дослідження ( $p = 0,0343$ ). У групі дослідження спостерігали більш виражене зменшення болю під час опитування на шостому місяці. Оцінивши результати опитування, що одержали на шостому місяці після остеосинтезу шийки плечової кістки, виявили зменшення больового синдрому: у групі порівняння – 10,00

Таблиця 1. Демографічні показники пацієнтів із груп спостереження

Група спостереження	До 50 років		Від 50 до 60 років		Від 60 до 70 років		Понад 70		Загалом
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	
Група порівняння	1 (6,7 %)	–	–	6 (40,0 %)	1 (6,7 %)	4 (26,6 %)	–	3 (20,0 %)	15
Група дослідження	1 (5 %)	2 (10 %)	1 (5 %)	3 (15 %)	1 (5 %)	5 (25 %)	–	7 (35 %)	20

Таблиця 2. Результати оцінювання больового синдрому в пацієнтів за шкалою Constant–Murley

Група спостереження	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Група порівняння	7,00 [5,00; 10,00]	10,00 [10,00; 12,75]	12,00 [12,00; 14,00]
Група дослідження	8,00 [6,00; 8,00]	10,00 [8,00; 10,00]	12,00 [10,00; 13,00]
p	0,0343	0,0224	0,3953

Таблиця 3. Оцінювання побутової активності в пацієнтів за шкалою Constant–Murley

Група спостереження	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Група порівняння	11 [9; 13]	14 [14; 15]	14 [14; 16]
Група дослідження	13 [11; 13]	15 [15; 16]	16 [15; 17]
p	0,0343	0,0278	0,0118

Таблиця 4. Оцінювання обсягу рухів у пацієнтів за шкалою Constant–Murley

Група спостереження	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Група порівняння	15,0 [12,0; 17,5]	20,0 [20,0; 24,0]	22,0 [22,0; 22,5]
Група дослідження	18,0 [18,0; 20,0]	24,0 [24,0; 26,0]	26,0 [26,0; 28,0]
p	0,0016	0,0015	0,0066

[10,00; 12,75] бала, у групі дослідження – 10,00 [8,00; 10,00] ( $p = 0,0224$ ). Порівнявши результати на дванадцятий місяць після операції, зареєстрували поліпшення показників: у групі порівняння – 12 [12; 14] балів, у групі дослідження – 12 [10; 13] ( $p = 0,3953$ ). Проаналізували показники, що отримали на 3, 6 та 12 місяці за ознакою больовий синдром, виявили зіставні результати у групах спостереження, але більш вираженим було зменшення болю в групі дослідження (табл. 2).

Аналіз розділу шкали Constant–Murley, що визначає побутову активність (4 запитання, максимальна кількість балів – 20), на третій місяць після остеосинтезу шийки плечової кістки показав зменшення професійної та побутової діяльності в обох групах пацієнтів: 11 [9; 13] балів у групі порівняння, 13 [11; 13] – у групі дослідження ( $p = 0,0343$ ). В обох групах визначили низький рівень піднесення руки, що не викликало біль, під час опитування на третьому місяці. Оцінивши результати на шостому місяці після остеосинтезу шийки плечової кістки, виявили зменшення больового синдрому вночі: у групі порівняння – 14 [14; 15] балів, у групі дослідження – 15 [15; 16] ( $p = 0,0278$ ). Порівнюючи результати на дванадцятому місяці після операції, визначили покращення, що в групі порівняння становило 14 [14; 16] балів, у групі дослідження – 16 [15; 17] балів ( $p = 0,0118$ ) (табл. 3). Аналізуючи результати, що

встановили в групі дослідження на 3, 6 та 12 місяці за розділом, який характеризує побутову активність, одержали зіставні дані з групою порівняння, втім, зауважили вищу функціональність плечового суглоба.

Під час аналізу розділу шкали Constant–Murley, що характеризує обсяг рухів (4 запитання, максимальна кількість балів – 40), на третьому місяці після остеосинтезу шийки плечової кістки встановили зменшення зовнішньої ротації та переднього згинання в обох групах пацієнтів: 15,0 [12,0; 17,5] бала в групі порівняння, 18,0 [18,0; 20,0] бала у групі дослідження ( $p = 0,0016$ ). В обох групах визначили низький рівень відведення плеча та внутрішньої ротації. Аналізуючи результати на шостому місяці після остеосинтезу шийки плечової кістки, виявили покращення зовнішньої ротації та відведення плеча, що в групі дослідження становило 20 [20; 24] балів, у групі дослідження – 24 [24; 26] ( $p = 0,0015$ ). Порівнявши результати на дванадцятому місяці після операції, визначили покращення обсягу рухів в обох групах: 22,0 [22,0; 22,5] бала у групі порівняння, 26,0 [26,0; 28,0] бала – у групі дослідження ( $p = 0,0066$ ) (табл. 4). Під час аналізу даних, що одержали у групах спостереження на 3, 6 та 12 місяці за розділом, який визначає побутову активність, встановили схожі результати за групами, але більший обсяг рухів зафіксували в пацієнтів групи дослідження.

Таблиця 5. Оцінювання м'язової сили пацієнтів за шкалою Constant–Murley

Група спостереження	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Група порівняння	10,0 [10,0; 13,5]	12,0 [12,0; 14,0]	14,0 [14,0; 16,0]
Група дослідження	8,0 [8,0; 10,0]	12,0 [10,0; 12,0]	14,0 [12,0; 14,0]
p	0,0009	0,0668	0,0565

Таблиця 6. Оцінювання функціонального статусу пацієнтів за шкалою Constant–Murley – загальні результати

Група спостереження	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Група порівняння	41,0 [40,0; 50,5]	57,0 [56,0; 64,5]	63,0 [62,0; 71,0]
Група дослідження	46,0 [45,0; 49,0]	61,0 [59,0; 64,0]	68,0 [65,0; 70,0]
p	0,0492	0,0719	0,0150

Таблиця 7. Оцінювання функціонального статусу пацієнтів за опитувальником Quick DASH

Група спостереження	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Група порівняння	19,32 [16,48; 25,00]	14,77 [11,93; 15,91]	6,82 [6,82; 9,09]
Група дослідження	15,91 [15,91; 27,27]	13,64 [11,36; 13,64]	6,82 [4,55; 9,09]
p	0,3771	0,1252	0,1880

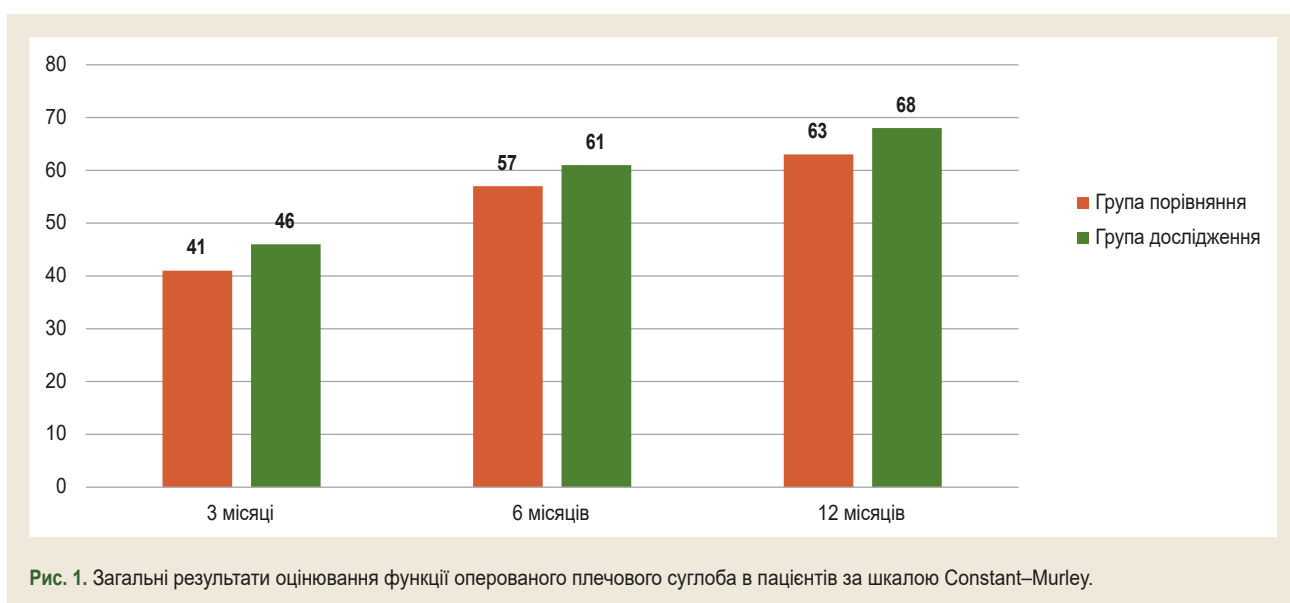


Рис. 1. Загальні результати оцінювання функції оперованого плечового суглоба в пацієнтів за шкалою Constant–Murley.

Останній розділ шкали Constant–Murley визначає м'язову силу (1 запитання, 3 спроби, максимальна кількість балів – 25). У результаті аналізу даних, що одержали, зафіксували позитивні зміни на дванадцятому місяці спостереження порівняно з шостим. На третій місяць після остеосинтезу шийки плечової кістки у групі порівняння результат за цим розділом становив 10,0 [10,0; 13,5] бала, у групі дослідження – 8,0 [8,0; 10,0] бала ( $p = 0,0009$ ). На шостий місяць оцінювання м'язової сили дало такі результати: 12 [12; 14] балів у групі порівняння, 12 [10; 12] – у групі дослідження, різниця між групами статистично невірогідна ( $p = 0,0668$ ). На дванадцятому місяці в групі порівняння м'язову силу оцінили як 14 [14; 16]

балів, у групі дослідження – 14 [12; 14]; відмінності також статистично недостовірні ( $p = 0,0565$ ) (табл. 5).

Аналіз загальних результатів за шкалою Constant–Murley (11 запитань, максимальна кількість балів – 100) (рис. 1, табл. 6) на третьому місяці після остеосинтезу шийки плечової кістки показав, що пацієнти обох груп мали труднощі з виконанням звичайних дій у повсякденному житті: 41,0 [40,0; 50,5] бала в групі порівняння, 46,0 [45,0; 49,0] – групі дослідження. Відмінності статистично невірогідні ( $p = 0,0492$ ).

Оцінивши результати на шостий місяць після остеосинтезу шийки плечової кістки, зареєстрували збільшення загальної кількості балів: у групі порівняння – 57,0

[56,0; 64,5] бала, у групі дослідження – 61,0 [59,0; 64,0] ( $p = 0,0719$ ). Порівнюючи результати на дванадцятому місяці після операції, визначили наступне поліпшення якості функціональності плечового суглоба: у групі порівняння – 63 [62; 71] бали, у групі дослідження – 68 [65; 70] ( $p = 0,0150$ ). Проаналізувавши дані, що одержали на 3, 6 та 12 місяці, у групі дослідження зафіксували більшу кількість балів. Це свідчить про вищу якість функціонування плечового суглоба у цих пацієнтів порівняно з хворими групи порівняння (табл. 6).

Аналіз результатів, що одержали при використанні опитувальника Quick DASH, здійснили за допомогою офіційної розрахункової таблиці. Сформувавши загальний індекс – середнє значення балів за розділами опитувальника, визначене за спеціальною формулою. Під час опитування через 3 місяці після остеосинтезу шийки плечової кістки виявили тенденцію до зростання показників. Це свідчить про збільшення обсягу рухів та активності прооперованої кінцівки, покращення повсякденної діяльності та поліпшення якості життя. На третьому місяці у контрольній групі за опитувальником Quick DASH визначили 19,32 [16,48; 25,00] бала, у групі дослідження – 15,91 [15,91; 27,27] ( $p = 0,3771$ ). Опитування під час контрольного візиту через 6 місяців після операції також показало покращення показників за кожним із розділів. Результати зіставні у групах пацієнтів: у групі порівняння – 14,77 [11,93; 15,91] бала, у групі дослідження – 13,64 [11,36; 13,64] ( $p = 0,1252$ ). Аналіз показників за шкалою Quick DASH на дванадцятому місяці після операції зафіксував зіставні результати в групах спостереження: у групі порівняння – 6,82 [6,82; 9,09] бала, у групі дослідження – 6,82 [4,55; 9,09] бала, різниця невірогідна ( $p = 0,1880$ ) (табл. 7).

## Обговорення

Порівняльне дослідження результатів, що одержали за опитувальником Quick DASH, показало більш виражений позитивний ефект від лікування у пацієнтів із групи, де здійснили остеосинтез шийки плечової кістки пластиною з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу. Цей сприятливий вплив зафіксували під час оцінювання на 3 і 6 місяці за зменшенням больового синдрому в плечі та проявів захворювання, покращенням повсякденної діяльності, поліпшенням якості життя.

У результаті дослідження встановили, що головною скаргою пацієнтів із переломом шийки плеча є біль, що спричиняє обмеження функціональної активності. Так, на третьому місяці спостереження загальна сума балів за опитувальником Constant–Murley у групі порівняння становила 41,0 [40,0; 50,5], а в групі дослідження – 46,0 [45,0; 49,0] ( $p = 0,0492$ ).

Оцінювання віддалених результатів (12 місяців після операції) показало, що в разі застосування пластини і з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу, і з титану спостерігають незначне зменшення активної передньої елевації та внутрішньої ротації з дещо більшим обмеженням при остеосинтезі проксимальної частини плечової

кістки пластиною з титану. Разом із тим, при застосуванні пластини з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу визначили збільшення обсягу зовнішньої ротації плеча при приведенні та відведенні порівняно з використанням пластини з титану.

Результати, що отримали, підтверджують клінічно значущі переваги відновлення функції плечового суглоба при переломах проксимальної частини плечової кістки шляхом застосування пластини з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу порівняно з пластиною з титану.

## Висновки

Аналіз віддалених результатів лікування проксимальних переломів плечової кістки пластиною з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу та титану за допомогою шкали Constant–Murley та опитувальника Quick DASH показав однакове для обох методів статистично підтвержене покращення функції плечових суглобів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні дослідження біоінтеграції та регенерації кістки з використанням вуглець-вуглецевих композитних матеріалів. Плануємо вивчити співвідношення остеоцитів, остеобластів та остеокластів у регенераті, відносну площу та співвідношення окремих структур регенерату.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Сучасні методи лікування та діагностики пацієнтів з ушкодженнями та захворюваннями опорно-рухового апарату», держреєстрація № 0123U100213 (2023–2027).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2835-9333

Чорний В. В., асистент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0902-7616

## Information about the authors:

Holovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chornyi V. V., MD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Mînzatu, V., Davidescu, C. M., Negrea, P., Ciopec, M., Munteanu, C., Hulka, I., Paul, C., Negrea, A., & Duțeanu, N. (2019). Synthesis, Characterization and Adsorptive Performances of a Composite Material Based on Carbon and Iron Oxide Particles. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1609. <https://doi.org/10.3390/ijms20071609>

2. Delaney, F. T., Denton, H., Dodds, M., & Kavanagh, E. C. (2021). Multimodal imaging of composite carbon fiber-based implants for orthopedic spinal fixation. *Skeletal radiology*, 50(5), 1039-1045. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03622-6>
3. Cofano, F., Di Perna, G., Monticelli, M., Marengo, N., Ajello, M., Mammì, M., Vercelli, G., Petrone, S., Tartara, F., Zenga, F., Lanotte, M., & Garbossa, D. (2020). Carbon fiber reinforced vs titanium implants for fixation in spinal metastases: A comparative clinical study about safety and effectiveness of the new "carbon-strategy". *Journal of clinical neuroscience*, 75, 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.03.013>
4. Nurettin, D., & Burak, B. (2018). Feasibility of carbon-fiber-reinforced polymer fixation plates for treatment of atrophic mandibular fracture: A finite element method. *Journal of crano-maxillo-facial surgery*, 46(12), 2182-2189. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.09.030>
5. Samiezhadeh, S., Schemitsch, E. H., Zdero, R., & Bougherara, H. (2020). Biomechanical Response under Stress-Controlled Tension-Tension Fatigue of a Novel Carbon Fiber/Epoxy Intramedullary Nail for Femur Fractures. *Medical engineering & physics*, 80, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.04.001>
6. Elgali, I., Omar, O., Dahlin, C., & Thomsen, P. (2017). Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *European journal of oral sciences*, 125(5), 315-337. <https://doi.org/10.1111/eos.12364>
7. Baba, K., Mikhailov, A., & Sankai, Y. (2019). Long-term safety of the carbon fiber as an implant scaffold material. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2019, 1105-1110. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856629>
8. Wang, L., Li, G., Ren, L., Kong, X., Wang, Y., Han, X., Jiang, W., Dai, K., Yang, K., & Hao, Y. (2017). Nano-copper-bearing stainless steel promotes fracture healing by accelerating the callus evolution process. *International journal of nanomedicine*, 12, 8443-8457. <https://doi.org/10.2147/IJN.S146866>
9. Dedukh, N. V., Karpinsky, M. J., Chzhou, L., & Malyskhina, S. V. (2016). Regeneratsiya i mekhanicheskaya prochnost kosti v usloviyakh implantatsii uglerodnogo materiala [Regeneration and mechanical strength of bone in the implantation conditions of carbon material]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, (3), 41-47. [in Russian]. <https://doi.org/10.15674/0030-59872016341-47>
10. Korzh, N. A., Dedukh, N. V., Tyazhelov, A. A., & Chzhou, L. (2017) Eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie primeneniya uglerodnykh biomaterialov v ortopedii i travmatologii (obzor literatury) [Experimental clinical study of the use of carbon biomaterials in orthopedics and traumatology (literature review)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, (2), 114-121. [in Russian]. <https://doi.org/10.15674/0030-598720172114-121>
11. Teuben, M. P. J., Hofman, M., Shehu, A., Greven, J., Qiao, Z., Jensen, K. O., Hildebrand, F., Pfeifer, R., & Pape, H. C. (2020). The impact of intramedullary nailing on the characteristics of the pulmonary neutrophil pool in rodents. *International orthopaedics*, 44(3), 595-602. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04419-6>
12. Shiels, S. M., Bouchard, M., Wang, H., & Wenke, J. C. (2018). Chlorhexidine-releasing implant coating on intramedullary nail reduces infection in a rat model. *European cells & materials*, 35, 178-194. <https://doi.org/10.22203/eCM.v035a13>
13. Danoff, J. R., Aurégan, J. C., Coyle, R. M., Burky, R. E., & Rosenwasser, M. P. (2016). Augmentation of Fracture Healing Using Soft Callus. *Journal of orthopaedic trauma*, 30(3), 113-118. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000481>
14. Barabás, R., de Souza Ávila, E., Ladeira, L., Antônio, L., Tötös, R., Simedru, D., Bizo, L., & Cadar, O. (2019). Graphene Oxides/Carbon Nanotubes–Hydroxyapatite Nanocomposites for Biomedical Applications. *Arabian journal for science and engineering*, 45(1), 219-227. <https://doi.org/10.1007/s13369-019-04058-4>
15. Wright, Z. M., Arnold, A. M., Holt, B. D., Eckhart, K. E., & Sydlik, S. A. (2019). Functional Graphenic Materials, Graphene Oxide, and Graphene as Scaffolds for Bone Regeneration. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 5(2), 190-209. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0081-z>
16. Shin, Y. C., Song, S. J., Jeong, S. J., Kim, B., Kwon, I. K., Hong, S. W., Oh, J. W., & Han, D. W. (2018). Graphene-Based Nanocomposites as Promising Options for Hard Tissue Regeneration. *Advances in experimental medicine and biology*, 1078, 103-117. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2_6)



# Епідемічний процес та етіологічна структура сальмонельозів у Запорізькій області

Н. М. Поліщук<sup>1</sup>, Н. Л. Количева<sup>1</sup>, А. С. Деген<sup>1</sup>, О. В. Мельнікова<sup>1</sup>, Н. П. Кряжева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Запорізький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України»

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – оцінювання проявів епідемічного процесу сальмонельозу, зумовленого сальмонелами нетифозної етіології, на території Запорізької області для вдосконалення системи протиепідемічного нагляду.

**Матеріали та методи.** Здійснили ретроспективний епідеміологічний і статистичний аналіз захворюваності на сальмонельоз у Запорізькій області, використавши щорічні статистичні звітності («Звіт про окремі інфекції і паразитарні захворювання», «Інфекційна захворюваність населення по Україні») за 2018–2022 рр. Для аналізу результатів застосовували загальноприйняті методи медичної статистики.

**Результати.** Встановлено, що в 2018–2022 рр. у Запорізькій області зареєстровано 1392 випадки сальмонельозу. У 2020 і 2021 роках інтенсивні показники захворюваності (ПЗ) по області значно перевищували відповідні параметри по Україні, але в 2022 році захворюваність на сальмонельоз у регіоні знизилась майже вдвічі. Незважаючи на те, що найбільша кількість випадків зареєстрована серед дорослих (53,4 %), ПЗ у дітей перевищують такі в дорослих у 4–7 разів. Збудники сальмонельозів, що домінували, – серовари *Enteritidis*, *Blegdam*, *Typhimurium*. Визначили, що на території області циркулюють штами сальмонел, резистентні до цефалоспоринів, ампіциліну, фторхінолонів.

**Висновки.** Високі показники захворюваності на сальмонельоз у населення Запорізької області свідчить про нагальну необхідність удосконалення протиепідемічного нагляду за цією інфекцією, особливо зважаючи, що найбільш вразливою категорією є діти. Додатковою загрозою для епідемічного благополуччя населення можна вважати циркуляцію антибіотикорезистентних сальмонел.

**Ключові слова:** сальмонельоз, нетифозні сальмонели, показник захворюваності, епідемічний процес.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 260-264**

## Epidemical process and aetiological structure of salmonellosis in the Zaporizhzhia region

N. M. Polishchuk, N. L. Kolycheva, A. S. Dehen, O. V. Melnikova, N. P. Kriazheva

**The aim of the work** is to conduct a comparative analysis of the salmonellosis epidemic process caused by non-typhoidal salmonellae in the Zaporizhzhia region for improving the system of epidemiological surveillance.

**Materials and methods.** The retrospective epidemiological analysis of salmonellosis incidence in the Zaporizhzhia region was conducted using the annual reports from 2018 to 2022. The data sources included the "Report on Individual Infections and Parasitic Diseases" and "Infectious Morbidity of the Population in Ukraine". The analysis employed standard statistical methods commonly used in medical research to evaluate the gathered results.

**Results.** The findings suggest that the Zaporizhzhia region recorded a total of 1392 cases of salmonellosis between 2018 and 2022. Notably, the incidence rates for 2020 and 2021 significantly exceeded the national averages in Ukraine, while in 2022, there was a notable decrease of almost 2 times in the region's salmonellosis incidence rates. Although adults accounted for the majority of cases (53.4 %), the prevalence of salmonellosis among children was alarmingly high. Among the pathogens causing salmonellosis, *Enteritidis*, *Blegdam*, and *Typhimurium* serovars were the most dominant. Notably, the region harbors salmonella strains that exhibit resistance to cephalosporins, ampicillin, and fluoroquinolones, reflecting concerns over antibiotic resistance patterns.

**Conclusions.** The elevated prevalence of salmonellosis infection rates within the population of the Zaporizhzhia region underscores the pressing nature of the epidemic disease control challenge, particularly considering the heightened vulnerability of children. An additional threat to the epidemic's well-being is the circulation of antibiotic-resistant salmonella.

**Key words:** salmonellosis, salmonella, incidence rate, epidemics.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 260-264**

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/285476>

UDC 616.98:579.842.14]-02-036.21(477.64)  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.285476](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.285476)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 260-264**

**Key words:** salmonellosis, salmonella, incidence rate, epidemics.

\*E-mail: [natalyapolishchuck23@gmail.com](mailto:natalyapolishchuck23@gmail.com)

Received: 02.08.2023 // Revised: 18.08.2023 // Accepted: 04.09.2023



Сальмонельози нетифозної етіології (далі – сальмонельоз) посідають одне з провідних місць у структурі інфекційної кишкової патології, а захворюваність навіть в економічно розвинутих країнах світу залишається стабільно високою. Епідеміологічні спалахи та спорадичні випадки сальмонельозу реєструють незалежно від території та кліматичних умов, вони характеризуються швидким поширенням і високою захворюваністю. Так, про епідемічні спалахи сальмонельозу повідомляли не тільки країни Європи, але й Канада, США, Бразилія, Чилі, Мексика, Австралія, Японія, країни Південної Африки [1]. Згідно з річним звітом ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), у 2021 році в Європі сальмонельоз був другою за поширеністю зареєстрованою шлунково-кишковою інфекцією, що пов'язана з вживанням інфікованих харчових продуктів (зареєстровано 60 494 лабораторно підтверджені випадки сальмонельозу, з них 73 – летальні). Найвищий рівень захворюваності зафіксовано в Чехії та Словаччині (93,7 та 81,3 на 100 тис. населення), найнижчий – у Греції та Румунії (2,7 на 100 тис. населення) [2].

Найчастіші збудники сальмонельозів – серовари *Coeln*, *Chester*, *Braenderup*, *Montevideo*, *Oranienburg*, *Anatum*, *Kedougo*, *Hessarek* та *Blockley*. Показовим є спалах харчового сальмонельозу (2022 рік), що пов'язаний зі споживанням шоколадних виробів Kinder Surprise. За інформацією Секретаріату INFOSAN (The International Food Safety Authorities Network), збудником виявилась *Salmonella typhimurium*, генетичне дослідження якої довело її походження з Бельгії та аналогічність зі збудниками, виявленими в пахті фабрики шоколаду виробників Ferrero бельгійського міста Арлон. Цей спалах загалом зареєстрували в 11 країнах, і 98 % хворих – діти віком до 10 років [3].

В Україні проблема сальмонельозу є вкрай актуальною, й епідемічний процес спостерігають за щорічними спалахами та спорадичними випадками. Так, у структурі спалахів кишкових інфекцій у 2018 році сальмонельози становили 30,5 %, а в 2019 – 15,3 % [4]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України (ЦГЗ), за перші 8 місяців 2020 року в країні зареєстровано 16 спалахів сальмонельозу, а за такий самий період 2021 року – 9 [5,6]. Згідно з показниками ЦГЗ («Інфекційна захворюваність населення по Україні згідно звіту по Ф.№ 1 за 12 місяців (в абс. чис. та інтенсивних показниках на 100 тис. населення»)), за період 2018–2022 рр. в Україні зареєстровано майже 26,6 тис. випадків. Найвищі показники захворюваності (ПЗ на 100 тис. населення) зафіксовано в 2018 та 2019 роках (18,8 та 20,34 на 100 тис. населення відповідно). Починаючи з 2019 року, спостерігали значне зменшення кількості випадків сальмонельозу (майже у 2,3 раза) та зниження ПЗ до 8,95 у 2020 році, 8,03 – у 2021 році, 7,71 – у 2022 році [7]. Згідно зі статистичними даними, у 2019 році на сальмонельоз частіше хворіли дорослі (60,8 %), а в структурі захворюваності у дітей найбільшу кількість випадків реєстрували у вікових групах від 1 до 4 років (16,0 %), від 5 до 9 років (11,8 %).

Разом з тим питома вага випадків серед немовлят віком до 1 року становила 3,5 %, серед дітей 10–14 років – 5,0 %, 15–17-річних – 2,9 % [5].

Збудників сальмонельозів виділяють не тільки від хворих або від бактеріоносіїв, але й із харчів, стічної та питної води, з води відкритих водоймищ, ґрунту, кормів для рогатої худоби, від живих тварин у сільському господарстві тощо. Здебільшого це серовари *Enteritidis*, *Typhimurium* та *Blegdam*, але виділяють також такі сальмонели: *S. pullorum-gallinarum*, *S. copengagen*, *S. choleraesuis*, *S. dublini*, *S. abortusequi*, *S. eko*, *S. london*, *S. vuadens*, *S. colindale*, *S. essen*, *S. glastrup*, *S. othmarchen*, *S. papuana*, *S. isangi*, *S. montevideo*, *S. menston* [8]. Постійний моніторинг епідеміологічного процесу сальмонельозу зберігає свою актуальність і дає змогу передбачити можливе ускладнення епідеміологічної ситуації в країні та своєчасно вжити протиепідемічних заходів.

## Мета роботи

Оцінювання проявів епідемічного процесу сальмонельозу, зумовленого сальмонелами нетифозної етіології, на території Запорізької області для вдосконалення системи протиепідемічного нагляду.

## Матеріали і методи дослідження

У роботі використано комплекс епідеміологічних і статистичних методів дослідження проявів епідемічного процесу сальмонельозу в Запорізькій області за період з 2018 до 2022 року. Для аналізу основних характеристик епідемічного процесу (динаміка захворюваності, вікова структура) здійснили ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на цю інфекцію з використанням статистичної звітності («Звіт про окремі інфекції і паразитарні захворювання (ф. 1, 2), річні звіти», «Звіт про роботу санітарно-епідеміологічної (дезінфекційної, протичумної) станції (ф. № 40-здоров) за 2018–2022 рр.

Поширеність сальмонельозу на території регіону і в окремих групах населення оцінювали за показниками захворюваності (ПЗ) та показниками структури захворюваності (СЗ). ПЗ обчислювали на 100 тисяч населення як відношення кількості вперше виявлених випадків сальмонельозу до середньорічної кількості населення; показники СЗ – як відношення певних випадків зареєстрованих захворювань до загальної кількості захворювань (%).

Опрацювання результатів дослідження, статистичний аналіз матеріалів здійснили на персональному комп'ютері з використанням ліцензійних програмних продуктів Microsoft Word, Microsoft Excel в операційній системі Windows 10. Для опрацювання цифрових даних застосовували відомі статистичні методи, що описані в основних положеннях підручників і посібників з медичної статистики [9].

## Результати

Незважаючи на покращення епідеміологічної ситуації з сальмонельозу в Україні загалом, захворюваність у

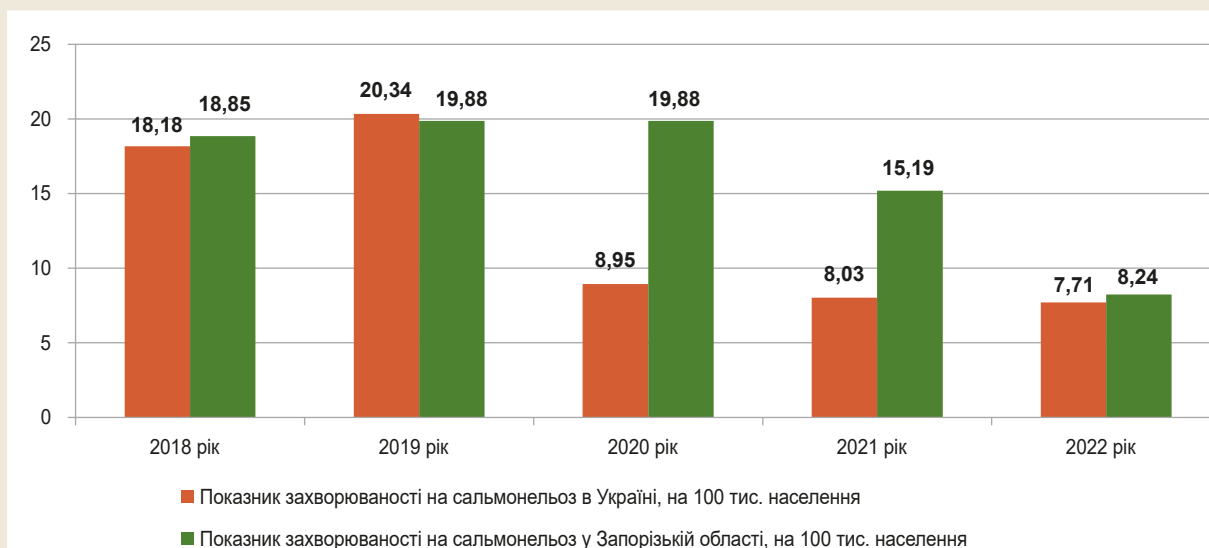


Рис. 1. Захворюваність на сальмонельоз в Україні та Запорізькій області.

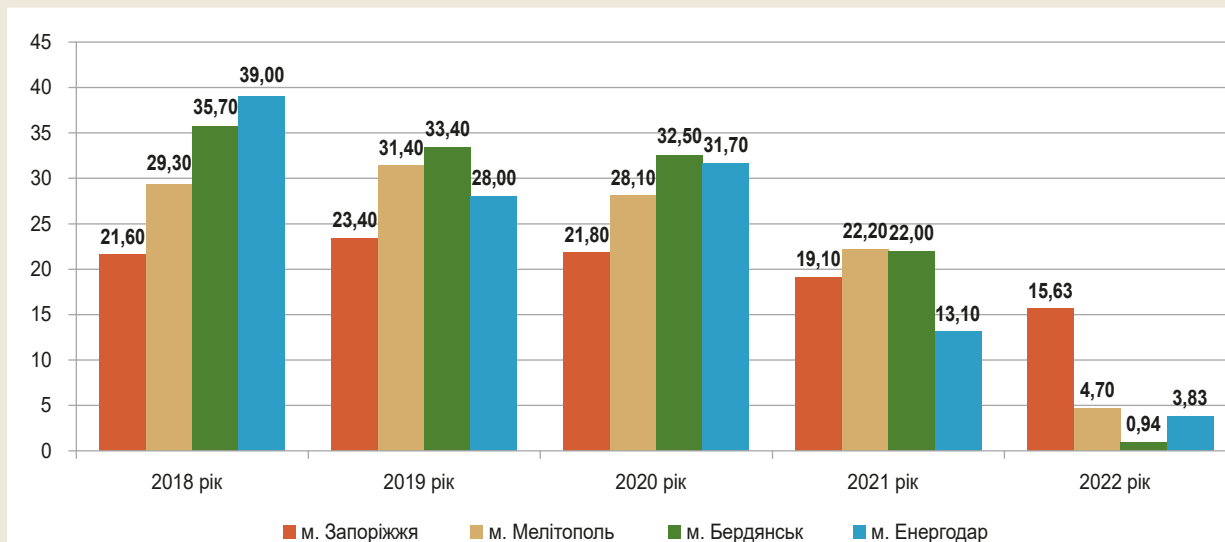


Рис. 2. Інтенсивні показники захворюваності на сальмонельоз (на 100 тис. населення) серед жителів великих міст Запорізької області.

Запорізькій області залишається на досить високому рівні. Під час аналізу даних визначили, що в 2018 і 2019 роках ПЗ по Запорізькій області фактично дорівнювали параметрам по Україні загалом і становили 18,58 та 19,88 на 100 тис. населення відповідно. У 2020 і 2021 роках захворюваність в області перевищила показник по країні майже вдвічі, але в 2022 році спостерігали суттєве зниження ПЗ в регіоні до 8,24 на 100 тис. населення (рис. 1).

Під час аналізу захворюваності на сальмонельоз у найбільших містах Запорізької області встановлено, що в 2018–2020 рр. інтенсивні показники захворюваності на сальмонельоз у Бердянську, Мелітополі й Енергодарі перевищували такі по Запоріжжю. Така сама тенденція зберігалася в 2021 році (окрім Енергодара, де зафіксовано суттєве зниження захворюваності). Але в 2022 році ситу-

ація докорінно змінилась: захворюваність у Бердянську, Мелітополі й Енергодарі зменшилася до 0,94, 4,70 і 3,83 на 100 тис. населення відповідно, а в Запоріжжі залишилась майже на рівні попереднього року з незначним зниженням (15,63 на 100 тис. населення) (рис. 2).

З-поміж зареєстрованих за п'ять років 1392 випадків сальмонельозу 53,4 % виявлено в дорослих. Привертають увагу щорічні інтенсивні показники захворюваності в дітей, що значно перевищують ПЗ у дорослих: у 2018–2020 рр. – майже вчетверо, у 2021 році – всемеро. Незважаючи на те, що в 2022 році зареєстрували найменшу кількість випадків ( $n = 135$ ), дитяча захворюваність вп'ятеро перевищувала таку в дорослих. Показники захворюваності в дітей коливались від 51,99 на 100 тис. у 2018 році до 22,18 на 100 тис. населення у 2022 році,

а в дорослих у ці роки – від 11,32 на 100 тис. до 4,73 на 100 тис. населення відповідно.

Під час аналізу структури захворюваності на сальмонельоз в дітей привертає увагу висока питома вага виявлених випадків у пацієнтів віком 1–4 роки (41,1 %) та 5–9 років (29,7 %). Водночас кількість діагностованих випадків у дітей віком до 1 року становила 10,2 %, 10–14 років – 13,9 %, 15–17 років – 5,1 %. Інтенсивні показники захворюваності в дітей віком 1–4 роки – одні з найвищих, становили від 82,04 (2018 рік) до 31,98 на 100 тис. населення (2022 рік), а в дітей віком 5–9 років – від 57,82 (2018 рік) до 28,27 на 100 тис. населення (2022 рік). Наголосимо на ПЗ дітей віком до 1 року: незважаючи на факт невеликої питомої ваги випадків у таких дітей, виявлено вкрай високі показники захворюваності на 100 тис. населення (116,38 на 100 тис. населення у 2018 році, 83,13 на 100 тис. населення у 2019 та 2021 роках, 66,5 на 100 тис. населення у 2020 році, 33,25 на 100 тис. населення у 2022 році).

Під час ретроспективного аналізу мікробіологічних досліджень встановлено, що в 2018–2022 рр. збудниками сальмонельозів, що домінували, були серовари *Enteritidis* – 40 %, *Blegdam* – 28 % і *Typhimurium* – 18 %. Крім того, з матеріалу від хворих ізолювали сальмонели сероварів *Infantis*, *Muenchen*, *Panama*, *Give*, *Derby*, *Anatum*, *Brandenburg*, *Coeln*, *Kivu*, *Potsdam*, *Kingston*, *Virchow*, *London*, *Mbandaka*, *Gallinarum*, *Oranienburg*, *Dublin*, *Coeln*, *Bareilli*, *Isangi*, *Westhampton*, *Edinburg*, *Pullorum*, *Duisburg*, *Kisangani*, *Tshiongwe*, *Montevideo*, *Kottbus*, *Agona*, *Duisburg*. З продуктів харчування виділяли *S. enteritidis*, *S. typhimurium* та *S. give*. У результаті вивчення чутливості виділених сальмонел до антибіотиків згідно з чинними рекомендаціями EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) встановлено, що на території Запорізької області циркулюють штами сальмонел, резистентні до окремих цефалоспоринов III покоління (цефтазидим), а також до ампіциліну та фторхінолонів II покоління (норфлуксацин).

## Обговорення

Епідеміологічна значущість сальмонельозу в Запорізькій області зумовлена багатьма факторами, що зумовлюють реалізацію шляхів передачі інфекції при недотриманні санітарних вимог під час виробництва харчів, їх транспортуванні та зберіганні.

Під час аналізу епідеміологічної ситуації в області за останні п'ять років визначили, що в 2020 та 2021 роках спостерігали майже дворазове перевищення показників захворюваності в регіоні порівняно з показниками по Україні, а в 2022 році – майже двократне зниження. З одного боку, це може свідчити про покращення епідеміологічної ситуації в регіоні, а з іншого боку, – може викликати занепокоєння, проаналізувавши показники, встановлені в найбільших містах області. Так, в усіх чотирьох найбільших містах області (Запоріжжя, Мелітополь, Бердянськ, Енергодар) захворюваність на сальмонельоз у 2018–2021 рр. характеризувалась досить високими

показниками, а в 2022 році спостерігали різке зниження ПЗ порівняно з попереднім роком: у Бердянську – в 23,4 раза (1 випадок сальмонельозу), в Енергодарі – у 3,4 раза (2 випадки), Мелітополі – у 4,7 раза (7 випадків). Починаючи з 2022 року, ці три міста області є територіями, тимчасово окупованими ворогом (ТОТ), тому постає питання щодо реальної епідситуації на ТОТ. Наголосимо, що йдеться не тільки про сальмонельоз, його виявлення та профілактику, але й про інші гострі інфекції.

Проаналізувавши структуру захворюваності залежно від віку, встановили, що більшість випадків сальмонельозу в області виявлено серед дорослих. Та, незважаючи на це, діти, особливо віком до 9 років, є найвразливішою категорією, і найбільшу кількість випадків діагностовано в дітей віком 1–4 роки. За даними дослідників, саме в дітей цього віку найчастіше реєструють сальмонельоз. Крім того, вони найчастіше є безсимптомними носіями NTS, і перебіг сальмонельозу в них може характеризуватись нетяжкими симптомами, на які батьки не звертають належної уваги, пов'язуючи хворобливий стан дитини, наприклад, з «прорізуванням зубів» [10,11]. Зауважимо, що саме ці діти є відвідувачами дитячих організованих колективів (дитсадочків), де за певних умов може реалізовуватись контакт-побутовий шлях передачі інфекції.

Вельми актуальною для медичної та наукової спільноти є проблема антибіотикорезистентності NTS. Широке й повсюдне застосування антибактеріальних препаратів у сільськогосподарській практиці для запобігання зараженню тварин і птахів, а також нерациональне застосування антибіотиків під час лікування кишкових інфекцій у людини, зокрема сальмонельозів, спричинило появу і циркуляцію сальмонел, нечутливих до цих препаратів. Питання стійкості NTS до антибіотиків висвітлено у працях багатьох науковців та лікарів, які вважають, що на сучасному етапі цефалоспоринов III покоління та фторхінолонони вже не можуть бути рекомендовані як препарати вибору під час лікування сальмонельозу через розвиток множинної резистентності збудника [12,13]. Крім того, повідомлення в сучасній фаховій літературі про виявлення у NTS плазмід резистентності до таких антибіотиків, як азитроміцин, ампіцилін, хлорамфенікол, триметоприм, змушують серйозно ставитись до проблеми раціонального вибору препарату під час лікування сальмонельозу [14,15]. Отже, резистентність сальмонел до антибіотиків, що стрімко поширюється серед ентеробактерій, призводить до неефективності лікування сальмонельозу та розвитку бактеріоносійства в пацієнтів. Це становить загрозу для епідемічного благополуччя населення.

Підсумовуючи, зауважимо: проблема сальмонельозу в Запорізькій області залишається актуальною, і її вирішення потребує вдосконалення протиепідемічних і профілактичних заходів, спрямованих на запобігання поширенню сальмонельозної інфекції.

## Висновки

1. Сальмонельоз, спричинений нетифозними сальмонелами, є актуальною проблемою для Запорізької області:

інтенсивні показники захворюваності в регіоні щорічно перевищують відповідні показники по країні.

2. Показники дитячої захворюваності у кілька разів перевищують параметри, встановлені в дорослих; найбільшу кількість випадків сальмонельозу зареєстровано в дітей віком від 1 до 9 років.

3. Збудники сальмонельозів, що домінують, – серовари *Enteritidis* (40%), *Blegdam* (28%) і *Typhimurium* (18%). На території Запорізької області циркулюють штами сальмонел, резистентні до окремих цефалоспоринових III покоління, ампіциліну, фторхінолонів II покоління.

**Перспективи подальших досліджень.** Як засвідчує багаторічна практика, моніторинг поширення сальмонельозної інфекції – один із важливих методів її профілактики. Зважаючи на це, введення в практику мікробіологічних лабораторій молекулярно-генетичних досліджень виділених сальмонел (генотипування, виявлення генів антибіотикорезистентності) сприяло б підвищенню ефективності протиепідемічного нагляду.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflicts of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9791-5818

Колічева Н. Л., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3128-132X

Деген А. С., старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3031-7458

Мельнікова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6807-8440

Кряжева Н. П., лікар-бактеріолог вищої категорії, в. о. зав. бактеріологічної лабораторії, ДУ «Запорізький обласний центр контролю та профілактики хвороб міністерства охорони здоров'я України».

ORCID ID: 0009-0006-8481-8986

#### Information about authors:

Polishchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolycheva N. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Dehen A. S., Senior Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Melnikova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kriazheva N. P., MD, Doctor Bacteriologist of Higher Attestation Category, Acting Manager of Head of the Bacteriological Laboratory, State Institution "Zaporizhzhia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine.

#### References

1. Popa, G. L., & Popa, M. I. (2020). *Salmonella* spp. infection – a continuous threat worldwide. *Germes*, 11(1), 88-96. <https://doi.org/10.18683/germes.2021.1244>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). Salmonellosis. In: *ECDC. Annual Epidemiological Report for 2021*. Stockholm: ECDC. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SALM\\_AER\\_2021.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SALM_AER_2021.pdf)
3. United Nation. (2022, April 27). *Kinder brand chocolates now linked to salmonella poisoning in 11 countries*. United Nation News. <https://news.un.org/en/story/2022/04/1117072>
4. Zublenko, O. V., Petrushevych, & T. V. (2021). *Zakhvoriuvanist na kys-hkovi infektsii v Ukraini* [Incidence of intestinal infections in Ukraine]. *Ekolohichni ta hihienichni problemy sfery zhyttyediialnosti liudyny*. Proceedings of the scientific and practical conference with international participation (pp. 88-89). Kyiv. [in Ukrainian]. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/3689>
5. Public Health Center of the MOH of Ukraine. (2020, August 27). *Zakhvoriuvanist na salmoneloz miskocho naseleennia udvichi vishche nizh silskoho* [The incidence of salmonellosis in the urban population is twice as high as in the rural population]. [in Ukrainian]. <https://phc.org.ua/news/2-402-osobi-zakhvorili-na-salmoneloz-v-ukraini-z-pochatku-roku>
6. Public Health Center of the MOH of Ukraine. (2021, August 6). *Z pochatku roku v Ukraini vid spalakhiv hostrykh kyskhovykh infektsii postrazhdalo 604 liudyny* [Since the beginning of the year, 604 people have suffered from outbreaks of acute intestinal infections in Ukraine]. [in Ukrainian]. <https://phc.org.ua/news/z-pochatku-roku-v-ukraini-vid-spalakhiv-gostrikh-kishkovikh-infektsiy-postrazhdalo-604-lyudini>
7. Public Health Center of the MOH of Ukraine. (2022). *Infektsiina zakhvoriuvanist naseleennia po Ukraini* [Infectious morbidity of the population in Ukraine]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infektsiyi-zakhvoryuvannya/infektsiina-zakhvoriuvanist-naseleennia-ukraini>
8. Mekh, N. Ya., Garkavenko, T. O., & Yablonska, O. V. (2016). Tsyrukuliatzia salmonel na teritorii Ukrainy [Circulation salmonella in Ukraine]. *Veterynarna medytsyna*, 102, 169-171. [in Ukrainian]. [http://jvm.kharkov.ua/sbornik/102/3\\_46.pdf](http://jvm.kharkov.ua/sbornik/102/3_46.pdf)
9. Holovanova, I. A., Bielkova, I. V., & Liakhova, N. O. (2017). *Osnovy medychnoi statystyky* [Basics of medical statistics]. Poltava. [in Ukrainian]. <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/10614>
10. Thomson, R. M., Henderson, H. J., & Smith-Palmer, A. (2019). An outbreak of *Salmonella* Saintpaul in a Scottish childcare facility: the influence of parental under-reporting. *BMC infectious diseases*, 19(1), 847. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4516-z>
11. Ke, Y., Lu, W., Liu, W., Zhu, P., Chen, Q., & Zhu, Z. (2020). Non-typhoidal *Salmonella* infections among children in a tertiary hospital in Ningbo, Zhejiang, China, 2012-2019. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(10), e0008732. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008732>
12. Korbut, O. V., Dmytryieva, O. A., Yukhymenko, H. H., Buts, O. R., Vyhovska, O. V., Yevtushenko, O. M., Roholova, K. D., & Sheremetieva, H. A. (2017). Osoblyvosti salmonelozu u ditei na suchasnomu etapi [Features of salmonellosis in children at the current stage]. *Novyny medytsyny ta farmatsii*, (6), 14-15. [in Ukrainian]. <http://www.mif-ua.com/archive/article/44697>
13. Tack, B., Vanaenrode, J., Verbakel, J. Y., Toelen, J., & Jacobs, J. (2020). Invasive non-typhoidal *Salmonella* infections in sub-Saharan Africa: a systematic review on antimicrobial resistance and treatment. *BMC medicine*, 18(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01652-4>
14. Chiou, C. S., Hong, Y. P., Wang, Y. W., Chen, B. H., Teng, R. H., Song, H. Y., & Liao, Y. S. (2023). Antimicrobial Resistance and Mechanisms of Azithromycin Resistance in Nontyphoidal *Salmonella* Isolates in Taiwan, 2017 to 2018. *Microbiology spectrum*, 11(1), e0336422. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03364-22>
15. Wang, H., Cheng, H., Huang, B., Hu, X., Chen, Y., Zheng, L., Yang, L., Deng, J., & Wang, Q. (2023). Characterization of resistance genes and plasmids from sick children caused by *Salmonella enterica* resistance to azithromycin in Shenzhen, China. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1116172. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1116172>



# До питання кримінальної відповідальності у національному фармацевтичному секторі: теоретичні основи та практичні аспекти

О. Г. Алексєєв \*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Як окремий сегмент у діяльності з упорядкування й охорони відносин, що виникають у фармацевтичній сфері, слід виділити реакцію держави на кримінальні правопорушення та, відповідно, оцінювання дій осіб, які такі правопорушення скоюють.

**Мета роботи** – дослідження сучасної проблематики нормативно-правового забезпечення кримінальної відповідальності у фармацевтичному секторі.

**Результати.** Розкрито теоретичну природу кримінальної відповідальності фармацевтичних працівників із правових та соціальних позицій, а також з погляду моралі. Визначено правове підґрунтя статусу фармацевтичного працівника як спеціального суб'єкта злочину. Доведено, що об'єктом злочинів, які вчиняють фармацевтичні працівники як спеціальний суб'єкт, є суспільні відносини, що виникають у сферах охорони життя та здоров'я людини, здоров'я населення (публічне здоров'я), та відносини, що виникають під час обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Наголошено на відмінностях термінології, що визначає об'єкт фармацевтичних злочинів, та необхідності її вдосконалення.

**Висновки.** Проаналізовано основні аспекти, що визначають проблематику кваліфікації злочинів, які вчиняють у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я. З позицій теорії кримінального права охарактеризовано об'єкт, суб'єкт, об'єктивну та суб'єктивну сторони фармацевтичних злочинів.

**Ключові слова:** фармацевтична діяльність, кримінальна відповідальність, фармацевтичний працівник, відповідальність фармацевтів.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 265-271**

## On the issue of criminal liability in the national pharmaceutical sector: theoretical foundations and practical aspects

O. H. Aleksiev

A separate segment in the activity of streamlining, stability, and protection of relations arising in the pharmaceutical sphere should be noted the state's reaction to criminal offenses and, accordingly, the assessment of the actions of persons who commit such offenses.

**The aim of the work** – is to study the current issues of regulatory and legal support of criminal liability in the pharmaceutical sector.

**Results.** The theoretical nature of the criminal responsibility of pharmaceutical workers is revealed from not only legal but also social and moral positions. The legal basis for the status of pharmaceutical workers as distinct subjects of criminal activity is underscored. It has been proven that the object of crimes committed by pharmaceutical workers as a special subject is, first of all, social relations arising in the sphere of human life and health protection; public health (public health); relations arising during the circulation of narcotic drugs, psychotropic substances, and precursors. Differences in terminology defining the object of pharmaceutical crimes are emphasized.

**Conclusions.** The main aspects determining the problem of the qualification of crimes committed in the pharmaceutical sector of the healthcare industry were analyzed. From the standpoint of criminal law theory, the object, subject, objective, and subjective sides of pharmaceutical crimes were characterized.

**Key words:** pharmaceutical activity, criminal responsibility, pharmacists, professional liability.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 265-271**

Належна робота фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я завжди перебуває під пильною увагою держави та її уповноважених органів. Законодавець, усвідомлюючи важливу роль сфери охорони здоров'я для окремого громадянина та суспільства загалом, вживає цілий набір

заходів і визначає основні засади, виходячи з яких забезпечується конституційне право кожного громадянина на доступні, безпечні та якісні лікарські засоби (ЛЗ). Зазначимо, що держава підходить комплексно до впорядкування правовідносин, що виникають у сфері обігу

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/285957>

UDC 343.222.4:615.1:614.27(477)  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.285957](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.285957)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 265-271**

**Key words:** pharmaceutical activity, criminal responsibility, pharmacists, professional liability.

\*E-mail: [agagroup@ukr.net](mailto:agagroup@ukr.net)

Received: 16.08.2023 // Revised: 31.08.2023 // Accepted: 11.09.2023

ЛЗ, і застосовує у відповідних випадках імперативний або диспозитивний підхід.

Як окремий сегмент у діяльності з упорядкування, установлення, охорони відносин, що виникають у фармацевтичній сфері, слід виділити реакцію держави на кримінальні правопорушення та, відповідно, оцінювання дій осіб, які такі правопорушення скоюють. Держава використовує примусовий метод регламентування кримінально-правових відносин щодо особи, як вчинила злочин, зазвичай це є покарання. Статистичні дані, отримані з офіційних відкритих джерел, свідчать про негативну динаміку правопорушень у сфері охорони здоров'я загалом і фармацевтичному секторі зокрема. Зведені дані облікованих правопорушень за січень – жовтень 2021 року такі:

- за статтею 140. Неналежне виконання професійних обов'язків обліковано 522 кримінальних правопорушення;

- за статтею 145. Незаконне розголошення лікарської таємниці – 7 кримінальних правопорушень;

- за статтею 320. Порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів – 198 кримінальних правопорушень;

- за статтею 321. Незаконне виробництво, виготовлення, придбання, перевезення, пересилання, зберігання з метою збуту або збут отруйних чи сильнодіючих речовин або отруйних чи сильнодіючих лікарських засобів – 446 кримінальних правопорушень;

- за статтею 321<sup>1</sup>. Фальсифікація лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів – 18 кримінальних правопорушень;

- за статтею 321<sup>2</sup>. Порушення встановленого порядку доклінічного вивчення, клінічних випробувань і державної реєстрації лікарських засобів – 2 кримінальних правопорушення [1].

У зв'язку з військовою агресією російської федерації даних за 2022–2023 рр. немає.

Отже, дослідження теоретичних і законодавчих аспектів механізму кримінальної відповідальності у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я є актуальним і доцільним.

## Мета роботи

Дослідження сучасної проблематики нормативно-правового забезпечення кримінальної відповідальності у фармацевтичному секторі.

## Матеріали і методи дослідження

Матеріал для дослідження – наукові праці з питань кримінальної відповідальності.

Емпіричною базою дослідження є сучасна нормативно-правова база, що встановлює дисциплінарну відповідальність у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я.

Під час дослідження використали методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації й узагальнення.

## Результати

Питанням кримінально-правового оцінювання незаконних дій фармацевтичних працівників та інших суб'єктів фармацевтичних правовідносин приділяли увагу вітчизняні та зарубіжні вчені. Джерела інформації для дослідження обирали за історичним, міжнародним і нормативно-правовим критеріями. Загалом вивчили понад двадцять наукових і нормативно-правових джерел.

У роботі О. П. Горпинюк та П. М. Лепісевича проаналізовано не тільки обсяг кримінально-правових заборон для медичних і фармацевтичних працівників, які містить Кримінальний кодекс України, але й досліджено міжнародні підходи до належного виконання медичних обов'язків за кримінальним законодавством окремих держав [2]. Машталір Х. В. і Капітан О. І. порушили питання щодо встановлення ознак фармацевтичного працівника як спеціального суб'єкта злочину [3]. Аналогічний предмет дослідження обрала І. М. Філь, яка довела: фармацевтичний працівник має свої (притаманні лише йому) загальні та додаткові (спеціальні) ознаки, що дають змогу відрізнити його від медичного працівника; крім того, він виконує інші професійні обов'язки, які полягають у наданні фармацевтичної допомоги [4].

Черніков Є. Е. аналізував питання, пов'язані з кримінально-правовим регулюванням неналежного виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником у законодавстві зарубіжних країн. Автор встановив, що найближчою до української моделі (крім держав СНД) є японська (передбачає кримінальну відповідальність за професійну недбалість, що призвела до смерті або тілесних ушкоджень) [5]. Із диспозиції ст. 140 Кримінального кодексу України (ККУ) Т. Ю. Тарасевич запропонувала виключити категорію фармацевтичних працівників, оскільки вважає доведеним, що у законодавстві у сфері охорони здоров'я вони є однією з категорій медичного працівника [6].

Окремо слід назвати науковців-фармацевтів, вектором наукових досліджень яких є, крім іншого, питання відповідальності: І. В. Бушуєву, Є. Г. Книша, А. А. Котвіцьку, З. М. Мнушко, В. М. Толочка, Н. О. Ткаченко та ін. [20,21,22].

Проблематика кримінальної відповідальності фармацевтичних працівників є актуальною і для зарубіжних учених. Так, Cathal Thomas Gallagher вивчав питання недосконалої чинного галузевого законодавства Великої Британії, зокрема наголошував на його застарілості та, відповідно, потенційних загрозах для фармацевтичних працівників бути притягнутими до відповідальності [7]. Lisa Peets та Victoria Hanley за мету дослідження поставили порівняльний аналіз заходів протидії злочинності у фармацевтичному секторі, а також кримінологічні й кримінально-правові ініціативи на міжнародному, європейському та національних рівнях [8]. David B. Brushwood аналізував статус фармацевтичного працівника як суб'єкта професійного злочину [9].

Отже, спостерігаємо посилення наукового інтересу вітчизняних і зарубіжних науковців до проблематики

кримінальної відповідальності суб'єктів фармацевтичних правовідносин. Однак комплексного підходу до визначення сутності та змісту кримінально-правових запобіжників у фармацевтичній сфері ще не вироблено.

З-поміж різноманіття проблемних питань і широко обговорюваних завдань, що стоять перед державою в контексті забезпечення конституційних прав громадян на якісну та доступну медичну допомогу, на особливу увагу заслуговує кримінальна відповідальність фармацевтичних працівників. У цьому аспекті йдеться не про теоретичну спрямованість проблеми – мова саме про її практичний характер, адже інститут кримінальної відповідальності вирішує широке коло питань, пов'язаних передусім із забезпеченням сталості та впорядкованості відносин у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я. Вирішується це, перш за все, шляхом такої форми реалізації, як позитивна (перспективна) юридична відповідальність. Як слушно зазначила О. Р. Дашковська, позитивна юридична відповідальність (на відміну від моральної) завжди ґрунтується на потенційній можливості застосування до правопорушника державного примусу, а «реалізація правової відповідальності неможлива без моральної оцінки, тобто оцінки юридичної відповідальності з точки зору її відповідності (пропорційності) моральним критеріям справедливості, визнаних у суспільстві правових цілей і засобів їх забезпечення» [10]. Така характеристика корелює із самою суттю призначення фармацевтичного працівника у суспільстві з давніх часів – милосердя та співчуття до ближнього. Як закріплює Етичний кодекс фармацевтичних працівників, основним завданням професійної фармацевтичної діяльності фахівця цієї галузі є профілактика захворювань, збереження та зміцнення здоров'я людини.

Загалом термін «відповідальність» викликає науковий інтерес дослідників не лише у правничій сфері, але й у галузі соціології, психології, філософії тощо. Звісно, сприйняття відповідальності може різнитися залежно від конкретного історичного періоду, культурних чинників і суспільних уявлень. В історичному вимірі зацікавленість проблематикою відповідальності визначають з античних часів. Аристотель досить змістовно підійшов до з'ясування сутності відповідальності, визначення її концептуального змісту. На його думку, людина має право скоїти різні вчинки, як прекрасні, так і шкідливі, і саме вона визначає їх характер. Людина, як вважає Аристотель, за природою є правосудною або несправедливою, і від її конкретних дій залежить або шана, або судове покарання. Отже, філософ пов'язує відповідальність зі свободою вибору, що є самою суттю соціальної регуляції суспільства за допомогою моралі. Натомість Платон, будучи прихильником ідеальної держави, ототожнює відповідальність зі знанням і дотриманням законів. Водночас дотримання законів як виконання морального обов'язку перед державою сприяє етичному вихованню, формуванню високоморальних якостей і відповідних внутрішніх уявлень людини. На думку Платона, особа, що має такі властивості, є людиною добродійною, їй притаманні моральні аспекти

відповідальності (внутрішнє, суб'єктивне уявлення щодо ставлення суспільства до людини, до її вчинків).

Цицерон пов'язував відповідальність із дотриманням принципів стоїцизму, і головним із них завжди була добродійність. Її складовими є мудрість, розсудливість і справедливість. Людина, котра має такі властивості, завжди буде діяти так, як притаманно людській природі, як того вимагає розум; тобто не робитиме підступних вчинків, не досягатиме мети шляхом обману, не здобуватиме вигоди шляхом недосвідченості інших тощо.

Отже, для античності притаманне сприйняття відповідальності насамперед як добродійної, справедливої поведінки особи, що базується на сприйнятті свободи, добра та закону.

Для середньовіччя, з притаманним для нього домінуванням церкви у соціальній регуляції життя, характерне сприйняття категорії «відповідальність» передусім через християнську етику та її боротьбу з гріхом – відступом людини (свідомо чи несвідомо) від заповідей Божих. При цьому прояв такого вчинку може полягати у будь-яких формах: вчинках, помислах або словах. Один із фундаторів цього напрямку – Августин Аврелій. Фома Аквінський, розвиваючи християнську концепцію відповідальності особи, доповнює її правовим змістом. Він розрізняє чотири види законів: вічний, природний, людський і Божий. Жоден із перших трьох законів не в змозі виключити скоєння людиною гріха, тому необхідне застосування закону Божого. На цьому етапі з'являється канонічне право з центральною роллю церкви як інструмента покарання.

Сучасна теорія права також передбачає наявність негативної та позитивної (перспективної) юридичної відповідальності. Дійсно, будь-яка нормативна система – чи то мораль, чи то право – завжди є регуляторами суспільних відносин. Це базис, на якому відбувається наступне функціональне оцінювання характеру відповідальності. Враховуючи вектор дослідження, не будемо детально аналізувати загальнотеоретичні аспекти та теорії співіснування позитивної й негативної юридичної відповідальності, підкреслимо лише, що в ході дослідження спираємось на трактування терміна «відповідальність» у широкому значенні. Так, наприклад, М. С. Кельман і О. Г. Мурашин визначають позитивну юридичну відповідальність як прояв добросовісного виконання людьми обов'язків перед громадянським суспільством, правовою державою, колективом людей і окремою особою; іншими словами, це відповідальне ставлення до виконання обов'язку [11]. Зауважимо, що позитивна юридична відповідальність, крім теоретичного обґрунтування, має змістове нормативне закріплення на рівні міжнародних і національних нормативних актів. Так, у Конституції України наведено: Основний Закон держави прийнято, усвідомлюючи відповідальність перед Богом, власною совістю, попередніми, нинішнім та майбутніми поколіннями [12].

Екстраполюючи наведені теоретичні характеристики позитивної відповідальності у практичну площину фармацевтичної сфери, необхідно також врахувати пси-

хологічні аспекти діяльності, суб'єктивне (внутрішнє) ставлення фармацевтичних працівників до результатів правовідносин, у яких вони перебувають під час здійснення професійних обов'язків. Наголосимо, що будь-який учасник правовідносин повинен (і має можливість) розуміти зміст та обсяг вимог або очікувань, які ставить перед ним суспільство або державні органи. Це базис, без якого не можна говорити ні про відповідальність, ані про правовідношення. Дійсно, людина суб'єктивно (інтелектуально) має сприймати, усвідомлювати характер, сутність відповідальності, але вона також повинна орієнтуватись у сприйнятті її можливих дій суспільством. Саме на підставі цих уявлень особистість формує свою поведінку, своє емоціональне ставлення до результатів такої поведінки.

Відповідно, позитивною юридичною відповідальністю фармацевтичного працівника (ФП) буде сумлінне, добросовісне виконання обов'язків, ґрунтуючись на суб'єктивному уявленні про особливості професії, історичному сприйнятті суспільством професії як зразка милосердя та співчуття до ближнього, а також на знаннях щодо правового регулювання юридичної відповідальності у фармацевтичному секторі.

Інший вид кримінальної відповідальності – негативна (ретроспективна). У науці кримінального права її розуміють як закріплений у законі обов'язок правопорушника зазнати наслідків за порушення приписів кримінально-правових норм, що забезпечено примусовими заходами правового впливу, передбаченими і застосовуваними компетентними органами держави в установлених процесуальним та виконавчим законодавством формах і межах [13]. Оскільки одним зі складових елементів настання кримінальної відповідальності є порушення приписів кримінально-правових норм, то в контексті дослідження доцільним є аналіз законодавства про кримінальну відповідальність у фармацевтичній сфері. Особливо актуальним це є на тлі змін, що відбуваються у національному кримінальному праві та під час підготовки до впровадження реформ у галузевому законодавстві.

Як фармацевтичні злочини, тобто ті, що вчинені фармацевтичними працівниками під час здійснення професійних обов'язків, Н. О. Гуророва визначає такі:

- неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником (ст. 140 ККУ);
- порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів (ст. 320 ККУ); незаконне виробництво, виготовлення, придбання, перевезення, пересилання, зберігання з метою збуту або збут отруйних чи сильнодіючих речовин або отруйних чи сильнодіючих лікарських засобів (ст. 321 ККУ);
- фальсифікація лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів (ст. 321<sup>1</sup> ККУ);
- порушення встановленого порядку доклінічного вивчення, клінічних випробувань і державної реєстрації лікарських засобів (ст. 321<sup>2</sup> ККУ України) [14].

Вважаємо, що до цього переліку необхідно додати ще кілька статей, суб'єктом яких може виступати саме фармацевтичний працівник: ст. 131 ККУ, ст. 145 ККУ, ст. 140 ККУ.

**Стаття 131 ККУ.** Неналежне виконання професійних обов'язків, що спричинило зараження особи вірусом імунодефіциту людини чи іншої невиліковної інфекційної хвороби [15].

У цьому випадку законодавець прямо визначає ФП як суб'єкт злочину поруч із медичним або іншим працівником.

**Стаття 145 ККУ.** Незаконне розголошення лікарської таємниці [15].

Відповідальність за цією статтею передбачена за умисне розголошення лікарської таємниці особою, якій вона стала відома у зв'язку з виконанням професійних чи службових обов'язків, якщо таке діяння спричинило тяжкі наслідки. Легальне визначення поняття «лікарська таємниця» наведено у ст. 40 Основ законодавства України про охорону здоров'я. Згідно з цитованою нормою, медичні працівники та інші особи, яким у зв'язку з виконанням професійних або службових обов'язків стало відомо про хворобу, медичне обстеження, огляд та їх результати, інтимну і сімейну сторони життя громадянина, не мають права розголошувати ці відомості, крім передбачених законодавчими актами випадків [16].

Зрозуміло, що взаємодія ФП і пацієнта або ФП і лікаря щодо програми медикаментозної терапії хворого передбачає отримання повної інформації про стан здоров'я пацієнта саме в рамках здійснення ФП професійних обов'язків. Відповідно, незаконне розголошення ним такої інформації становитиме склад злочину, передбачений ст. 145 ККУ.

Виділення названих злочинів у самостійну групу відбувається за кількома ознаками, зокрема такими, як об'єкт і суб'єкт.

Відомо, що суб'єкт злочину є обов'язковим елементом складу будь-якого злочину. Як зазначає О. І. Зазимко, ні діяння як складова об'єктивної сторони, ні вина як основа суб'єктивної сторони не існують без суб'єкта, що вчинює злочин; без нього не може наставати кримінальна відповідальність [17].

Законодавче визначення суб'єкта злочину наведено у ст. 18 ККУ, згідно з якою, суб'єктом кримінального правопорушення є фізична осудна особа, котра вчинила кримінальне правопорушення у віці, з якого, відповідно до цього Кодексу, може наставати кримінальна відповідальність. Спеціальним суб'єктом кримінального правопорушення є фізична осудна особа, котра вчинила у віці, з якого може наставати кримінальна відповідальність, кримінальне правопорушення, суб'єктом якого може бути лише певна особа [15]. Враховуючи це, фармацевтичний працівник, з погляду кримінально-правової характеристики, є у названих злочинах спеціальним суб'єктом.

В Україні вимоги до професійного заняття фармацевтичною діяльністю закріплені, з-поміж іншого, в Довіднику кваліфікаційних характеристик професій



працівників. У Випуску 78 «Охорона здоров'я» йдеться про кваліфікаційні вимоги до фармацевтів. Зокрема, до них висувають вимоги щодо наявності вищої освіти другого (магістерського) рівня в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація», спеціалізація 226.01 «Фармація» або в галузі знань 1202 «Фармація» (крім спеціальності «Технології фармацевтичних препаратів») чи напряму підготовки 1102 «Фармація» (крім спеціальності «Технології фармацевтичних препаратів»). Необхідними є також проходження інтернатури за спеціальністю «Фармація», «Загальна фармація», «Провізор загального профілю»; безперервний професійний розвиток; наявність сертифіката за спеціальністю та посвідчення про присвоєння (підтвердження) вищої кваліфікаційної категорії з цієї спеціальності [18].

Суб'єкт названих злочинів – фізична особа, і це відбиває загальний підхід у кримінальному праві України, за яким власне юридична особа не може бути суб'єктом кримінального правопорушення. Водночас у результаті євроінтеграційних процесів, що відбуваються у законодавчій площині, у 2014 році ухвалено зміни до Кримінального кодексу України, що передбачають вжиття заходів кримінально-правового характеру до юридичних осіб. Такі заходи, як квазіформа кримінальної відповідальності юридичної особи, передбачені за вчинення її уповноваженими особами будь-якого зі злочинів, наведених у ст. 96<sup>3</sup> ККУ. Оскільки до професійної діяльності суб'єктів фармацевтичного сектора ці дії стосунку не мають, то в цій статті їх не досліджуємо.

В аспекті суб'єктивної (тобто внутрішньої) сторони злочину, ставлення правопорушника до вчиненого ним діяння розрізняють умисні та необережні фармацевтичні злочини. Загалом для злочинів у сфері охорони здоров'я більше притаманна неумисна форма вини. У деяких складах дії неправомірними можуть бути й умисні, й необережні дії. Прикладом першої групи є ст. 321<sup>1</sup> ККУ, частина друга якої передбачає відповідальність за фальсифікацію або обіг фальсифікованих лікарських засобів фармацевтичним працівником. Як такі дії законодавець визначає виготовлення, придбання, перевезення, пересилання, зберігання з метою збуту або збут такої продукції.

До необережних насамперед належить злочин, передбачений ст. 140 ККУ «Неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником». Диспозицією цієї норми передбачено невиконання чи неналежне виконання медичним або фармацевтичним працівником своїх професійних обов'язків внаслідок недбалого чи несумлінного до них ставлення, якщо це спричинило тяжкі наслідки для хворого. Безпосередньо для фармацевтичного працівника такі дії можуть полягати у недбалому зберіганні фармацевтичної продукції, недотриманні процедури виготовлення тощо. Зазначимо, що в кримінальному праві розрізняють дві форми необережності: самовпевненість і недбалість. Так, ст. 25 ККУ як кримінальну протиправну самовпевненість визначає

необережні дії, при яких особа передбачала можливість настання суспільно небезпечних наслідків свого діяння (дії або бездіяльності), але легковажно розраховувала на їх відвернення. Необережність є кримінальною протиправною недбалістю, якщо особа не передбачала можливості настання суспільно небезпечних наслідків свого діяння (дії або бездіяльності), хоча повинна була і могла їх передбачити [15].

Дії фармацевтичного працівника, який розголосив лікарську таємницю, можуть бути умисними та необережними, що передбачено ст. 145 ККУ.

Ще один обов'язковий елемент складу злочину – об'єкт. У фармацевтичній діяльності як групі структурованих правовідносин завжди кінцевим результатом буде здоров'я та життя людини, адже на будь-якому етапі створення, реалізації лікарських засобів, підготовки фармацевтичних працівників, здійснення фармацевтом фармацевтичної опіки тощо забезпечення населення безпечною та якісною фармацевтичною продукцією є професійним обов'язком фармацевтичних працівників і конституційною гарантією держави.

Це підтверджує законодавець, адже більшість зі статей ККУ, які є об'єктом дослідження, включені до Розділу II ККУ «Злочини проти здоров'я та життя людини».

Інша група злочинів, що передбачає порушення у сфері обігу наркотичних лікарських засобів, включена до Розділу XIII ККУ «Кримінальні правопорушення у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів та інші кримінальні правопорушення проти здоров'я населення», що також підтверджує нашу думку.

Наголосимо на певних відмінностях у юридичній термінології, яку використовують у кваліфікації відповідних злочинів. Так, у Розділі II ККУ передбачено відповідальність за злочини проти здоров'я та життя людини, а в Розділі XIII об'єктом кримінальних посягань є здоров'я населення.

Законодавче визначення терміна «здоров'я» закріплено у ст. 3 Основ, згідно з якою, це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних вад [16]. Таке визначення має індивідуальну спрямованість, тобто йдеться про здоров'я людини в контексті кримінального закону, а саме як окремого потерпілого. Водночас, з погляду кримінально-правової оцінки, таке визначення є не досить вдалим, адже, як слушно зауважує В. О. Навроцький, у кримінально-правовому аспекті здоров'я людини – стан, який існував на момент вчинення злочину, а заподіяння шкоди здоров'ю – це погіршення того стану, що був на момент вчинення злочину. На думку науковця, здоров'я людини варто трактувати як стан людського організму, що визначає його працездатність, можливість спілкування з іншими людьми, задоволення потреб у соціальній та індивідуальній сферах тощо. Здоров'я окремого індивідуума характеризують показники, які можна визначити за допомогою певного обладнання, порівняти, спостерігати в динаміці тощо [19].

Щодо дефініції «здоров'я населення» як об'єкта кримінально-правової охорони, то звертаємо увагу, що законодавчо такий термін не закріплений. Здоров'я населення визначають через відповідні детермінанти, що являють собою комплекс соціальних, екологічних, індивідуальних та економічних показників, які характеризують стан здоров'я окремих груп населення або нації загалом. Це узгоджується з підходом міжнародних організацій, зокрема ВООЗ. На нашу думку, з погляду національної кримінально-правової характеристики така конструкція є неефективною і потребує вдосконалення. Таким шляхом, наприклад, йдуть розробники нової редакції Кримінального кодексу України, які в проєкті нового КК виділяють два розділи: 5.3. Злочини проти небезпечно впливу на здоров'я людей протиправної медичної та фармацевтичної діяльності; 5.7. Злочини проти публічного здоров'я [19].

Формулювання «здоров'я населення» автори змінюють на термін «публічне здоров'я», під яким Н. О. Гуророва розуміє комплекс інструментів, процедур і заходів, спрямованих на зміцнення здоров'я населення, запобігання захворюванням, збільшення тривалості активного й працездатного віку та заохочення до здорового способу життя шляхом об'єднання зусиль усього суспільства [19].

Отже, об'єктом злочинів, що вчиняють фармацевтичні працівники як спеціальні суб'єкти, є суспільні відносини, що виникають у сфері охорони життя та здоров'я людини, здоров'я населення (публічне здоров'я), а також відносини, що виникають під час обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Аналізуючи діяння, що вчинене фармацевтичним працівником як професійний злочин, слід виходити з того, що його дії характеризуються сукупністю обов'язкових ознак: суспільно небезпечними діяннями, суспільно небезпечними наслідками, причинно-наслідковим зв'язком між цими діями та наслідками. Якщо фармацевт аптечного закладу порушив умови зберігання ЛЗ та реалізував пацієнту такий препарат, то притягнути його до відповідальності за ст. 140 КК України можна лише коли доведено всі три ознаки об'єктивної сторони: такі дії дійсно становлять суспільну небезпеку, є тяжкі наслідки для життя хворого, встановлено та доведено зв'язок між реалізацією неякісного ЛЗ та шкодою для здоров'я внаслідок таких дій фармацевта.

Проаналізувавши сучасну нормативно-правову базу з питань кримінальної відповідальності фармацевтичних працівників, дослідивши з позицій теорії кримінального права основні елементи складу злочинів, які вчиняють у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я, слід наголосити на важливості розуміння та правильного застосування норм галузевого законодавства усіма суб'єктами фармацевтичних правовідносин, а також акцентувати на важливості правильної кваліфікації неправомірних дій у професійній діяльності фармацевтичних працівників.

## Висновки

1. Проаналізовано основні елементи складу злочинів, що вчиняються у фармацевтичному секторі галузі охоро-

ни здоров'я. З позицій теорії кримінального права охарактеризовано об'єкт, суб'єкт, об'єктивну та суб'єктивну сторони фармацевтичних злочинів. Встановлено основні нормативні документи, що визначають спеціальний статус фармацевтичного працівника як суб'єкта злочину.

2. Обґрунтовано власне бачення позитивної та негативної кримінальної відповідальності у професійній діяльності фармацевтичного працівника. Доведено, що об'єктом злочинів, які вчиняють фармацевтичні працівники як спеціальні суб'єкти є суспільні відносини, що виникають у сфері охорони життя та здоров'я людини, здоров'я населення (публічне здоров'я), а також відносини, що виникають під час обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вдосконаленні термінологічного апарату, що визначає особливості вжиття заходів кримінальної відповідальності до фармацевтичних працівників.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Алексеев О. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4947-4998

## Information about author:

Aleksiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Ofitsiyni sait Heneralnoi prokuratury Ukrainy [Prosecutor General's Office of Ukraine]. Retrieved August 16, 2023, from [https://old.gp.gov.ua/ua/stst2011.html?dir\\_id=114368&libid=100820](https://old.gp.gov.ua/ua/stst2011.html?dir_id=114368&libid=100820)
- Horpyniuk, O., & Lepisevych, P. (2021). Vidpovidalnist medychnykh ta farmatsevtichnykh pratsivnykiv za nenalezhne vykonannya chy nevykonannya profesiynykh oboviazkiv za kryminalnym zakonodavstvom Ukrainy z urakhuvanniam mizhnarodnykh standartiv ta praktyky YeSPL [Responsibility of medical and pharmaceutical employee for improper performance or failure to perform professional obligations under the criminal law of Ukraine in accordance with international standards and practices of ECHR (European Court of Human Rights)]. *Social & Legal Studios*, 1, 69-79. [in Ukrainian].
- Mashtalir, Kh. V., & Kapitan, O. I. (2020). Osoblyvosti yurydychnoi vidpovidalnosti farmatsevtichnykh pratsivnykiv [Features of legal responsibility of pharmaceutical workers]. *Dnipro scientific journal of public administration, psychology, law*, (2), 53-56. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.51547/ppp.dp.ua/2020.2.9>
- Fil, I. M. (2013). Farmatsevtichnyi pratsivnyk yak subiekt zlochynu, peredbachenoho st. 140 KK Ukrainy "Nenalezhne vykonannya profesiynykh oboviazkiv medychnym abo farmatsevtichnym pratsivnykom" [Pharmacist as an offense under Art. 140 of the Criminal Code of Ukraine "improper performance of professional duties medical or pharmaceutical worker"]. *Chasopys Kyivskoho universytetu prava*, (3), 330-335. [in Ukrainian].
- Chernikov, Ye. E. (2020). Kryminalna vidpovidalnist za nenalezhne vykonannya profesiynykh oboviazkiv medychnym abo farmatsevtichnym pratsivnykom [Criminal liability for improper performance of professional duties by a medical or pharmaceutical professional]. (PhD Dissertation, Odesa State University of Internal Affairs, Odesa, Ukraine). National repository of academic texts of Ukraine. <https://nrat.ukrinte.ua/searchdoc/0420U100731/>

6. Tarasevych, T. Yu. (2011). *Medychnyi pratsivnyk yak spetsialnyi subiekt zlochynu* [Medical workers as special subject of crime]. (Candidate Dissertation, V. M. Koretsky Institute of State and Law of the National Academy of Ukraine, Kyiv). National repository of academic texts of Ukraine. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0411U002796/>
7. Gallagher, C. T. (2021). Conflicting regulations on controlled drugs may expose pharmacists to criminal liability – the law must change. *The Pharmaceutical Journal*, 306(7947). <https://doi.org/10.1211/PJ.2021.1.71779>
8. Peets, L., & Hanley, V. (n.d.). *Tackling pharmaceutical crime: initiatives at multinational, EU and national level*. Thomson Reuters. Resource ID 6-500-9988. [https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/6-500-9988?\\_\\_l\\_rts=20210811110010276&transitionType=Default&contextData=\(sc.Default\)&firstPage=true](https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/6-500-9988?__l_rts=20210811110010276&transitionType=Default&contextData=(sc.Default)&firstPage=true)
9. Brushwood, D. B. (2014, December). 'Reasonable pharmacist' standard is not applicable in a criminal prosecution. *PharmacyToday*. <https://www.pharmacytoday.org/>
10. Dashkovskay, O. R., Yavorsky, V. O., & Bezsonova, K. D. (2021). Pozytyvna yurydychna vidpovidalnist: zahalnoteoretychna kharakterystyka [Positive legal responsibility: general theoretical characteristics]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho Natsionalnoho Universytetu*, 64, 21-25. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24144/2307-3322.2021.64.3>
11. Kelman, M. S., & Murashyn, O. H. (2006). *Zahalna teoriia derzhavy i prava* [General theory of the state and law]. Kyiv: Kondor. [in Ukrainian].
12. Verkhovna Rada of Ukraine. (1996, June 28). *The Constitution of Ukraine No. 254k/96-VR*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80?lang=en#Text>
13. Tatsii, V. Ya., & Borysov, V. I. (Eds.). (2013). *Pravova doktryna Ukrainy* [Legal doctrine of Ukraine] (Vol. 5, pp. 267-267). Kharkiv: Pravo. [in Ukrainian].
14. Hutorova, N. (2020). Farmatsevychni zlochyny v proiekti Kryminalnoho kodeksu Ukrainy: pochynaiemo publichnu dyskusiiu [Pharmaceutical crimes in the draft Criminal Code of Ukraine: we are starting a public discussion]. *Ezhenedelnyk Apteka*, (43), 10. [in Ukrainian].
15. Verkhovna Rada of Ukraine. (2001, April 5). *The Criminal Code of Ukraine (No. 2341-III)*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14?lang=en#Text>
16. Verkhovna Rada of Ukraine. (1992, November 19). *Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Healthcare (No. 2801-XII)*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12?lang=en#Text>
17. Zazymko, O. I. (2008). Deiaiki subiektivni oznaky vynnoho u vchynenni podruzhnogo vbyvstva [Some subjective signs of a person guilty of committing spousal murder]. *Borotba z orhanizovanoi zlochynnistiu i koruptsiieiu (teoriia i praktyka)*, (17), 33-35. [in Ukrainian].
18. Ministry of Health of Ukraine. (2002, March 29). *Pro vprovadzhennia vypusku Dovidnyka kvalifikatsiinykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv. Vypusk 78 "Okhorona zdorovia"* [On the implementation of the release of the Handbook of qualification characteristics of employees' professions. Issue 78 "Health Care" (No. 117)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0117282-02#Text>
19. Myroniuk, O. (2021). Publichne zdorovia yak obiekt kryminalno-pravovoi okhorony: shcho proponuiut avtory proiektu Kryminalnoho kodeksu Ukrainy? [Public health as an object of criminal law protection: what do the authors of the draft Criminal Code of Ukraine propose?]. *Shchotyzhnevyyk Apteka*, (22), 8-9. [in Ukrainian].
20. Molodozhonova, O. O. (2016). Uzahalennia sudovoi praktyky pro yurydychnu vidpovidalnist u farmatsii [Compilations of court decisions of legal responsibility in the pharmaceutical industry]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 87-89. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.62044>
21. Bratishko, Yu. S., & Posylkina, O. V. (2022). Pidkhody do upravlinnia sotsialnoi vidpovidalnistiu u farmatsii [Approaches to social responsibility management in pharmacy]. *Quality management in pharmacy*. materials of 16th scientific and practical internet-conference with international participation (pp. 24-24). Kharkiv: NUPh [in Ukrainian].
22. Tkachenko, N. O., Hromovyk, B. P., & Aleksieiev, O. H. (2018). Stan i problemy normatyvno-pravovoho polia formuvannia sotsialno-vidpovidalnoi povedinky farmatsevychnykh fakhivtsiv (osvitnii ta spetsialnyi riven) [The state and problems of the normative-legal field of formation of socially responsible behavior of pharmaceutical specialists (educational and special level)]. *Farmatsevychnyi chasopys*, (1), 66-73. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8602>



## External reference pricing for medicines in Ukraine: latest trends

L. I. Kucherenko<sup>1</sup>\*, I. V. Nizhenkovska<sup>2</sup>, N. V. Sholoiko<sup>2</sup>, L. O. Hala<sup>2</sup>, N. O. Datsiuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, <sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Compared to the previous year, the share of healthcare expenditure in the state budget of Ukraine has decreased, which is associated with increased funding for the security and defense sector. In terms of gross domestic product, healthcare spending has reduced to 2.8 %, which corresponds to the figures for 2019. These circumstances indicate the importance of proper budget utilization, including effectively regulating medicine prices. One of the key elements of rational healthcare budget usage is the development and implementation of external reference pricing (ERP). A well-formulated and implemented ERP policy for pharmaceuticals contributes to improving patient access to essential medicines (EMs).

**The aim of this study** is to analyze the current status of ERP implementation in Ukraine and provide recommendations for improving this policy.

**Materials and methods.** During the research process, an analysis of the ERP's current regulatory framework was conducted, and ERP implementation in Ukraine was assessed according to adherence to the 14 best practice principles of ERP proposed by Sullivan, Kanavos & Kalo in 2015.

**Results.** In Ukraine, ERP has been introduced for medicines from the National Essential Medicine Lists (NEML) and the "Affordable Medicines" program. The Ministry of Health (MoH) of Ukraine has approved a Register of marginal wholesale prices for medicines purchased with state budget funds and subject to price regulation. Currently, the register includes 1239 medicinal products, of which 1233 are from NEML and 6 have undergone Health Technology Assessment (HTA). Approximately 58 % of medicines have a set price through ERP, 24 % are regulated by internal reference pricing (IRP), and nearly 18 % have declared prices. This indicates a lack of uniformity in approaches to price regulation for medicines and requires further improvements. According to the latest update of the Register of medicines for reimbursement under the state medical guarantees program, there are 486 medicines, including 72 insulins and 21 immunosuppressive medicines (184 medicines are provided with co-payment). Different approaches, including different reference countries and price calculation algorithms, are applied for the price regulation of medicines in NEML and the "Affordable Medicines" program. An assessment of the implementation of the ERP system in Ukraine based on the 14 best practice principles of ERP proposed by Sullivan, Kanavos & Kalo in 2015 showed that the current policy does not adhere to all principles.

**Conclusions.** The analysis revealed different approaches to pricing for medicines NEML and the "Affordable Medicines" program, indicating the need for harmonizing pricing policies for different lists. The adoption of a unified positive list can contribute to improving pricing policies and efficient resource utilization. Collecting, disseminating, and exchanging data on drug prices is crucial to support transparency in pricing and its control. Regular monitoring of prices in the market will help ensure compliance with pricing policies and take appropriate measures in case of violations. The implementation of a unified pricing regulation policy for medicines in Ukraine is an important step towards European integration and compliance with international standards.

**Key words:** pharmaceutical preparations, reference prices, external reference pricing, health technology assessment.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 272-276**

### Зовнішнє референтне ціноутворення на лікарські засоби в Україні: останні тенденції

Л. І. Кучеренко, І. В. Ніженковська, Н. В. Шолойко, Л. О. Гала, Н. О. Дацюк

Порівняно з попереднім роком частка витрат на охорону здоров'я в державному бюджеті України зменшилася, що пов'язано зі збільшенням фінансування сектора безпеки й оборони. У відсотках до ВВП обсяг витрат на охорону здоров'я скорочується до 2,8 %, що відповідає показникам 2019 року. Ці факти свідчать про важливість належного використання бюджету, включаючи ефективне регулювання цін на лікарські засоби.

Один з основних елементів раціонального використання бюджету галузі охорони здоров'я – розроблення й впровадження зовнішнього референтного ціноутворення (РЦ). Належним чином сформульована та реалізована політика зовнішнього РЦ на фармацевтичні препарати сприяє покращенню доступу пацієнтів до основних лікарських засобів (ЛЗ).

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287758>

UDC 615.2/.4:338.5(4/9):338.5(477)  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.287758](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287758)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 272-276**

**Key words:** pharmaceutical preparations, reference prices, external reference pricing, health technology assessment.

\*E-mail: [podium@bigmir.net](mailto:podium@bigmir.net)

Received: 28.07.2023 // Revised: 12.09.2023 // Accepted: 20.09.2023

**Мета роботи** – аналіз сучасного стану впровадження зовнішнього РЦ на ЛЗ в Україні та надання рекомендацій для покращення цієї практики.

**Матеріали та методи.** У процесі дослідження проаналізували чинну нормативно-правову базу щодо зовнішнього РЦ, оцінили впровадження зовнішнього РЦ в Україні згідно з 14 принципами зовнішнього РЦ, що запропоновані Sullivan, Kanavos & Kalo в 2015 році.

**Результати.** В Україні запроваджено зовнішнє РЦ для ЛЗ із Національного переліку основних лікарських засобів (Нацперелік) та програми «Доступні ліки». МОЗ України затверджено Реєстр граничних оптово-відпускних цін на деякі ЛЗ, які закуповуються за кошти державного бюджету та підлягають регулюванню цін. Нині реєстр включає 1239 лікарських засобів: 1233 ЛЗ – із Нацпереліку, 6 ЛЗ, – які пройшли оцінювання медичних технологій. Майже 58 % ЛЗ мають встановлену ціну через зовнішнє РЦ, 24 % ЛЗ регулюються внутрішнім РЦ, майже 18 % ЛЗ задекларували ціни. Це свідчить про неоднорідність підходів до регулювання цін на ЛЗ і потребу вдосконалення. Згідно з останнім оновленням Реєстру лікарських засобів, які підлягають відшкодуванню за програмою державних медичних гарантій, індексують 486 найменувань, включаючи 72 найменування інсулінів і 21 найменування імуносупресивних препаратів (184 найменування – із доплатою). Для регулювання цін на ЛЗ у Нацпереліку та програмі «Доступні ліки» застосовують різні підходи, включаючи різну кількість референтних країн і різні алгоритми розрахунку цін. Оцінювання впровадження системи зовнішнього РЦ в Україні на основі методології ефективного впровадження зовнішнього РЦ, яку запропонували Sullivan, Kanavos & Kalo у 2015 році, показало: чинна система не відповідає всім принципам ефективного зовнішнього РЦ.

**Висновки.** Аналіз показав різні підходи до ціноутворення для лікарських препаратів із Нацпереліку та програми «Доступні ліки»; це свідчить про потребу в узгодженні цінової політики для різних переліків. Ухвалення єдиного позитивного переліку ЛЗ може сприяти покращенню політики ціноутворення та ефективному використанню ресурсів. Збір, поширення й обмін даними про ціни на ЛЗ є ключовим для підтримки прозорості в ціноутворенні та контролю над ним. Регулярний моніторинг цін на ринку дасть змогу забезпечити дотримання цінової політики та вжити відповідних заходів у разі порушень. Запровадження єдиної політики регулювання цін на ЛЗ в Україні є важливим кроком на шляху до євроінтеграції та відповідності міжнародним стандартам.

**Ключові слова:** лікарські засоби, референтне ціноутворення, зовнішнє референтне ціноутворення, оцінка медичних технологій.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 272-276**

The overall objectives of pricing policy should be clearly focused on achieving equitable access to high-quality medicines for patients, ensuring a price-quality ratio based on improving population health indicators [1].

Healthcare expenditures in Ukraine have shown positive dynamics year after year. From UAH 133.2 billion in 2020, healthcare expenditures increased to UAH 196.8 billion in 2022 [2,3]. Planned healthcare expenditures for 2023 are approximately UAH 176.9 billion. Compared to the previous year, the share of healthcare expenditures in the state budget has decreased, which is associated with increased funding for the security and defense sector. In terms of gross domestic product (GDP), healthcare spending is reduced to 2.8 %, which corresponds to the figures of 2019 [4]. These circumstances indicate the importance of proper budget utilization, including effectively regulating medicine prices.

One of the key elements of rational healthcare budget utilization is the development and implementation of external reference pricing (ERP). A properly formulated and implemented ERP policy for pharmaceuticals contributes to improving patient access to EMs [5].

## Aim

The aim of this study is to analyze the current status of ERP implementation in Ukraine and provide recommendations for improving this policy.

## Materials and methods

During the research process, an analysis of the ERP's current regulatory framework was conducted, and ERP implementation in Ukraine was assessed according to adherence to the 14 best practice principles of ERP proposed by Sullivan, Kanavos & Kalo in 2015 [6,7].

## Results

We have considered ERP establishment for medicines from the National Essential Medicine Lists (NEML) [8] and the “Accessible Medicines” program [9,10].

**Pricing policy for medicines from NEML.** In 2019, Ukraine introduced a reference pricing model for medicines purchased by healthcare facilities using state or local budgets. As of January 2022, reference pricing was applied to 23 international non-proprietary names (INNs) from NEML. By the end of 2022, the implementation of new regulations led to the expansion of reference pricing to all medicines from NEML [11,12,13].

Currently, state regulation of prices for medicines included in the NEML is conducted through three scenarios:

- By setting marginal wholesale prices based on ERP, taking into account prices in five reference countries: Poland, Slovakia, Hungary, the Czech Republic, and Latvia [11,12,13].

- In the absence of prices for medicines in four of five reference countries, prices for medicines are set based on prices in Ukraine obtained from market research data (internal reference pricing, IRP) [11,12,13].

- In case there are no prices for the specified medicines in reference countries and in Ukraine, marginal wholesale prices are declared in accordance with the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated July 2, 2014, No. 240, “On declaring changes in wholesale prices for medicines” [13,14].

The calculation of marginal wholesale prices is based on referent prices (RPs) obtained from official sources of reference authorities. It is carried out by INN, dosage form, and dosage of medicines per unit of dosage form. RPs are formed taking into account identical pharmaceutical characteristics of medicines (INN, dosage form, dosage, quantity of dosage forms in packaging). If pharmaceutical characteristics of medicines (dosage, quantity of dosage forms in packaging)

are absent in reference countries, RP is determined based on the price per unit of active substance (1 ml for solution, 1 mg for solid form).

RPs for medicines are established in the national currency without accounting for delivery costs, retail mark-up, and value-added tax (VAT).

For ERP, the conversion of RPs from foreign currencies to the national currency is carried out at the official exchange rate set by the National Bank of Ukraine on the date of price determination.

The MoH of Ukraine has approved a Register of marginal wholesale prices for certain medicines purchased with state budget and subject to RP. Currently, the register of marginal wholesale prices includes 1239 medicines [15]: 1233 medicines from the NEML, 6 medicines that have undergone Health Technology Assessment (HTA).

For 58 % of medicines, prices are calculated through ERP, for 24 % through IRP, and almost 18 % through price declaration. This demonstrates a heterogeneous approach to price regulation for medicines and requires further improvement (Fig. 1).

**Pricing policy for medicines in the “Accessible Medicines” program [8].** According to the latest update of the Register of Medicines eligible for reimbursement under the state medical guarantees program as of February 14, 2023, there are 486 items, including 72 insulins and 21 immunosuppressive medicines (184 items are provided with co-payment) [16].

There are various approaches to setting prices for medicines within the “Accessible Medicines” program:

1. Price regulation for medicines with a single active substance is conducted by comparing prices in 5 reference countries, including Poland, Slovakia, Hungary, the Czech Republic, and Latvia. The marginal wholesale price for medicines is calculated as the maximum cost of a daily dose of the corresponding dosage form, calculated through ERP, without considering supply and distribution mark-ups and VAT. The calculation uses the median of registered prices for each dosage form in terms of DDD.

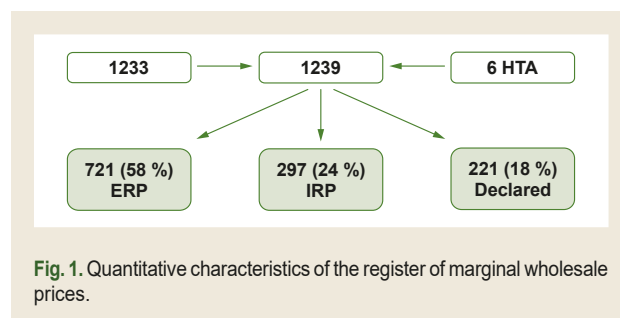


Fig. 1. Quantitative characteristics of the register of marginal wholesale prices.

2. Price regulation for insulins is conducted by comparing prices in 8 reference countries, including Poland, Slovakia, Hungary, the Czech Republic, Latvia, Bulgaria, Greece, and Romania. The marginal wholesale price for insulins is the maximum cost of the primary package of reimbursable insulin within the respective reference group, calculated based on ERP per international unit of insulin preparation and the quantity of international units in the primary package, without considering supply and distribution mark-ups and VAT.

3. The marginal wholesale price for combined medicines (containing two or more active substances) is determined as the maximum price for the respective dosage form for tablets, capsules, and modified-release tablets, or for the primary package of the medicine for granules, liquids, powders, inhalation powders, inhalers, nebulizers, calculated based on ERP without considering supply and distribution mark-ups and VAT.

The National Health Service of Ukraine (NHSU) recalculates the marginal wholesale prices for medicines purchased and/or reimbursed from the budget under the “Accessible Medicines” program twice a year (in January and July).

The analysis of determining the marginal wholesale prices for medicines purchased from the state budget has shown a diverse approach to price regulation for drugs in NEML and drugs purchased under the “Accessible Medicines” program.

Additionally, we conducted an evaluation of the implementation of ERP policy in Ukraine based on the 14 ERP best practices proposed by Sullivan, Kanavos & Kalo in 2015 (Table 1).

Table 1. Adherence to the 14 best practice principles by Ukraine ERP system

Best practice principles of ERP	ERP in Ukraine: Directions of discussions
The objectives of ERP systems should be clear and align with health system objectives	It is necessary to develop a clear strategy for aligning ERP with the overall goals of the healthcare system, including the usage of appropriate regulatory frameworks and involving a wider range of stakeholders
ERP systems should focus on in-patent products considered for the purposes of coverage, pricing, and reimbursement decisions	The existing pricing policy requires further refinement, particularly in terms of clearly distinguishing between approaches to pricing for patented and generic medicines
Prices developed via ERP do not override HTA conclusions or value-based price approaches	Currently, only 19 medicines are included in the NEML based on HTA recommendations [8]. There is a need to set up a transparent mechanism for establishing a connection between ERP and HTA
The ERP system should have administrative simplicity and transparency	Updating the list of reference countries, transparency of price sources, currency regulation clarity, improvement of appeal procedures, as well as the introduction of a unified positive list will contribute to the optimization of administrative processes and increase accountability in the healthcare system
Stakeholders should participate in the design and review of the ERP system	Ukraine currently has no clear mechanism for involving stakeholders in the pricing processes. Exploring the possibility of expanding the participation of different stakeholders in the development and updating of ERP will help improve decision-making processes and policy implementation in this area

Cont. of table 1.

Best practice principles of ERP	ERP in Ukraine: Directions of discussions
Stakeholders are able to appeal regulator decisions	In the regulatory documents of Ukraine, clear criteria for stakeholders to challenge the regulator's decisions regarding pricing are not defined
Reference countries should be selected based on similarities in economic status and health system objectives	The establishment of clear criteria for the inclusion and exclusion of reference countries is necessary to create a transparent approach. Furthermore, considering the difference in GDP between Ukraine and other reference countries, it is crucial to make calculation adjustments to ERP
International implications of ERP implementation should be considered	There is no information regarding the potential impact of implementing ERP in Ukraine on international consequences
Publicly available ex-factory prices should form the basis of the ERP system	There is an issue of availability transparent information regarding ex-factory prices. To improve the ERP, it is important to develop clear criteria for selecting official sources from reference countries and determine the frequency of their updates. The creation of a corresponding IT infrastructure will help enhance market monitoring and data collection. Ukraine should explore the possibility of gaining access to international official databases, such as EURIPID, which are widely used in Europe [17]
The mean of prices in reference countries should be used	We consider it acceptable to use different approaches to ERP (such as the lowest, median, or average of the three lowest prices) in the context of Ukraine
ERP system respects the patent status of products it covers based on the provision of IP that prevails in the reference country	Ukraine complies with the legislation on pharmaceutical patents [18]
ERP formula should avoid the impact of exchange rate volatility	It is necessary to establish a unified approach for price revision to address the challenges posed by exchange rate fluctuations
Price revisions should be kept to a minimum and should be carried out consistently to avoid the perception of opportunistic behaviour	Additional clarifications are needed within the pricing policy regarding the frequency of price revision and the relevant processes aimed at achieving this goal
ERP-based prices should be aligned with other tools used when negotiating reimbursement	Further analysis and discussion are needed on how ERP is used in conjunction with other recommended pricing policies by the WHO [5]

## Discussion

During the analysis, we noticed varying ERP approaches for different access programs that procure medicines using the state budget. This issue has been previously emphasized by some Ukrainian researchers in their studies. Nevertheless, the legislative framework in Ukraine has not been yet aligned with these findings, which can result in confusion and reduced transparency.

## Conclusions

1. The analysis revealed different approaches to pricing for medicines NEML and the “Affordable Medicines” program, indicating the need for harmonizing pricing policies for different lists. The adoption of a unified positive list can contribute to improving pricing policies and efficient resource utilization.

2. Collecting, disseminating, and exchanging data on drug prices is crucial to support transparency in pricing and its control. Regular monitoring of prices in the market will help ensure compliance with pricing policies and take appropriate measures in case of violations.

3. The implementation of a unified pricing regulation policy for medicines in Ukraine is an important step towards European integration and compliance with international standards.

### Information about authors:

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/0000-0003-2229-0232)

Nizhenkovska I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5065-3147](https://orcid.org/0000-0001-5065-3147)

Sholoiiko N. V., PhD, Associated Professor of the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5083-7218](https://orcid.org/0000-0002-5083-7218)

Hala L. O., PhD, DSc, Professor of the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0086-2706](https://orcid.org/0000-0002-0086-2706)

Datsiuk N. O., PhD, Associated Professor of the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5975-7978](https://orcid.org/0000-0002-5975-7978)

### Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професорка, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Ніженковська І. В., д-р мед. наук, професорка, зав. каф. хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, заслужений діяч науки і техніки України.

Шолойко Н. В., канд. фарм. наук, доцентка каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Гала Л. О., д-р фарм. наук, професорка каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Дацюк Н. О., канд. фарм. наук, доцентка каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

## References

1. World Health Organization. (2022). *Access to essential medicines. Technical Brief: Pharmaceutical pricing Policy*. WHO South-East Asia Region. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290209874>
2. Ministry of Finance of Ukraine. (2020). *Derzhavnyi biudzheth 2020* [Budget execution 2020]. <https://mof.gov.ua/uk/current-year-budget-information>
3. Presssluzhba "Shchotyzhnevyya Apteka". (2021). Holovnyi koshtorys krainy – 2022: osnovni pokaznyky ta vydatky na okhoronu zdorovia. *Shchotyzhnevyya Apteka*, (49), 12-13. <https://www.apteka.ua/article/621687>
4. Dmytryk, K. (2022). Derzhbiudzheth – 2023: vydatky na okhoronu zdorovia v biudzhethi voiennoho chasu. *Shchotyzhnevyya Apteka*, (45-46). <https://www.apteka.ua/article/651969>
5. World Health Organization. (2020, September 28). *WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011878>
6. Kanavos, P. G., Tzouma, V., Fontrier, A.-M., Kamphuis, B., Parkin, Colville G., & Saleh, S. (2018). *Pharmaceutical pricing and reimbursement in the Middle East and North Africa region*. The London school of economics and political science. <https://www.lse.ac.uk/business/consulting/assets/documents/the-implementation-of-external-reference-pricing-within-and-across-country-borders.pdf>
7. Kanavos, P., Fontrier, A. -M., Gill, J., & Kyriopoulos, D. *The Implementation of External Reference Pricing within and across Country Borders*. (2017). London School of Economics. <https://www.lse.ac.uk/business/consulting/assets/documents/the-implementation-of-external-reference-pricing-within-and-across-country-borders.pdf>
8. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2009, March 25). *Natsionalnyi perelik osnovnykh likarskykh zasobiv* [National List of Essential Medicines (No. 333)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-n#n15>
9. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2021, December 29). *Deiaki pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleння u 2022 rotsi* (No. 1440). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-n#Text>
10. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019, February 27). *Deiaki pytannia reimbursatsii likarskykh zasobiv* (No. 135). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/135-2019-%D0%BF?lang=en#Text>
11. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019, April 3). *Pro referentne tsinoutvorennia na deiaki likarski zasoby, shcho zakupovuiutsia za biudzhethni koshty* (No. 426). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/426-2019-n#Text>
12. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2022, October 4). *Pro vnesennia zmin do deiakykh postanov Kabinetu Ministriv Ukrainy shchodo referentnoho tsinoutvorennia na deiaki likarski zasoby, shcho zakupovuiutsia za biudzhethni koshty* (No. 1117). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1117-2022-n#Text>
13. Ministry of Health of Ukraine. (2022, October 5). *Pro referentne tsinoutvorennia na deiaki likarski zasoby, shcho zakupovuiutsia za biudzhethni koshty* (No. 1809). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1271-22#Text>
14. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2014, July 2). *Pytannia deklaruvannia zminy optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby* (No. 240). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/240-2014-n#Text>
15. Ministry of Health of Ukraine. (2022, November 1). *Pro zatverdzhennia Reiestru vidomostei shchodo hranychnykh optovo-vidpusknykh tsin na deiaki likarski zasoby, shcho zakupovuiutsia za biudzhethni koshty ta pidliahaiut referentnomu tsinoutvorenniu, stanom na 1 liutoho 2023 roku* (No. 408). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1963282-22#Text>
16. Ministry of Health of Ukraine. (2023, February 21). *Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleння, stanom na 14 liutoho 2023 roku* (No. 351). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0351282-23#Text>
17. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. (n.d.). *European medicine price database (EURIPID)*. <https://ppri.goeg.at/euripid>
18. Verkhovna Rada of Ukraine. (2022, April 1). *Pro zakhyst interesiv osib u sferi intelektualnoi vlasnosti pid chas dii voiennoho stanu, vvedenoho u zviazku iz zbroinoiu ahresieiu Rosiiskoi Federatsii proty Ukrainy* (No. 2174-IX). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2174-20#Text>





# Роль і місце фармацевта-косметолога у виборі та проведенні косметологічної процедури з видалення волосся

Н. О. Ткаченко \*<sup>A,D,F</sup>, Т. В. Маганова <sup>B,C</sup>, Г. І. Макуріна <sup>C,E,F</sup>, Н. В. Грінівецька <sup>B,E</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

У сучасній косметології нагальним є питання щодо наявності висококваліфікованих фахівців відповідно до потреб галузі та впровадження ефективних косметологічних процедур різних напрямів. Це актуалізує дослідження щодо формування пацієнт-орієнтованої моделі надання медичної і фармацевтичної допомоги клієнтам естетичної косметології.

**Мета роботи** – обґрунтувати роль і місце фармацевта-косметолога у виборі та наданні косметологічної процедури з видалення волосся (КПВВ) на підставі конджойнт-аналізу споживацьких уподобань названої послуги.

**Матеріали та методи.** Як основний матеріал дослідження використали публікації вітчизняних і зарубіжних науковців щодо послуг естетичної косметології, формування споживацьких характеристик косметологічних послуг (КП), фахових компетентностей фармацевта-косметолога та результати соціологічного опитування клієнтів КПВВ.

У ході дослідження використано методи інформаційного пошуку, синтезу, узагальнення, формалізації, моделювання, анкетування, звичайний спільний аналіз.

**Результати.** У результаті аналізу відгуків жінок визначили найпривабливіші методи епіляції, а саме електроепіляція, елос-епіляція та лазерна епіляція (усі мають позитивні  $\beta$ -коефіцієнти). Встановлено, що більшість споживачів не потребують попередньої консультації фахівця-косметолога, проте хотіли б мати у складі КПВВ післяпроцедурний супровід фахівця.

Контент-аналіз спеціалізованої (медико-фармацевтичної) інформації за кожною із названих КПВВ дав змогу виокремити медичну і фармацевтичну складові КП, а отже їх обов'язково має надавати фахівець з відповідною медико-фармацевтичною освітою. Крім того, розроблено алгоритм супроводу фармацевтом-косметологом пацієнтів КПВВ, наведено відповідні аспекти фармацевтичної допомоги на кожному з її етапів.

**Висновки.** Конджойнт-аналіз і коефіцієнти покриття корисностей атрибутів, що розраховували, дали підстави зробити висновок: під час вибору КПВВ жінки насамперед орієнтуються на ефективність методу видалення волосся (найефективнішими вважають електроепіляцію, елос-епіляцію, лазерну епіляцію) та його вартість, а вже потім – на супроводжувальні компоненти послуги. Саме фахівець, який має знання й досвід діагностики стану шкіри та її додатків, розуміється на особливостях виконання тієї чи іншої КПВВ, може запропонувати клієнту (пацієнту) вибір методу на основі фармакоекономічного аналізу, безпосередньо провести процедуру, що має більше переваг для клієнта (пацієнта). Сучасна українська модель підготовки фармацевта-косметолога забезпечує його відповідність ринковим вимогам і дає можливість супроводжувати замовника на виконання КПВВ на всіх етапах її здійснення. Перспективи наступних досліджень полягають у формуванні інформаційного масиву та розробці протоколів фармацевта-косметолога з фармацевтичної опіки (допомоги) під час різних косметичних процедур.

**Ключові слова:** косметологічні процедури з видалення волосся, фармацевтична допомога, фармацевт-косметолог, професійні (фахові) компетентності.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 277-283**

## The role and place of the pharmacist-cosmetologist in the choosing and implementation of a cosmetology procedure for hair removal

N. O. Tkachenko, T. V. Mahanova, H. I. Makurina, N. V. Hrinivetska

In modern cosmetology, the issue of the availability of highly qualified specialists in accordance with the needs of the industry and the implementation of effective cosmetology procedures is acute, which actualizes research on the formation of a patient-centered model of providing medical and pharmaceutical assistance of aesthetic cosmetology.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/286688>

UDC 615.15:613.495:687.53.02:615.263.64]:005.336.5  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.286688](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.286688)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 277-283**

**Key words:** cosmetic techniques, hair removal, pharmaceutical care, pharmacist-cosmetologist, professional competence.

\*E-mail: [tkachenkonat2@gmail.com](mailto:tkachenkonat2@gmail.com)

Received: 21.08.2023 // Revised: 31.08.2023 // Accepted: 20.09.2023

**The aim** of the work is to substantiate the role and place of the pharmacist-cosmetologist in the selection and provision of a cosmetology procedure for hair removal (CPHR) based on a conjoint analysis of consumer preferences for the specified service.

**Materials and methods.** The main research material for this study included publications by both domestic and foreign scientists concerning aesthetic cosmetology services, consumer behavior regarding cosmetology procedures, professional competencies expected of a pharmacist-cosmetologist, as well as the results of a sociological survey conducted by the CPHR.

The research methods employed in this study encompassed information search, synthesis, generalization, formalization, modeling, questionnaires, and regular conjoint analysis.

**Results.** The most attractive methods of epilation were determined – electro epilation, elos epilation and laser epilation. It was established that the majority of consumers do not need a preliminary cosmetologist consultation, but want a consultation after.

An algorithm for accompanying CPHR by a pharmacist-cosmetologist was developed. The relevant aspects of pharmaceutical care of CPHR were defined.

**Conclusions.** The conducted conjoint analysis indicates that women are primarily focused on the effectiveness of CPHR (electro epilation, elos epilation, and laser epilation are considered the most effective) and its cost, and then – on the supporting component of the service. The specialist can offer the client (patient) the choice of a method and directly carry out the procedure, having knowledge and experience in diagnosing the condition of the skin and its appendages and understanding the specifics of CPHR against the background of the pharmacoeconomic analysis. The modern Ukrainian model of pharmacist-cosmetologist training allows marketing requirements and accompanying the customer at CPHR. Prospects for further research – formation of an information array and development of pharmaceutical care (assistance) protocols for a pharmacist-cosmetologist in various cosmetic procedures.

**Key words:** cosmetic techniques, hair removal, pharmaceutical care, pharmacist-cosmetologist, professional competence.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 277-283**

У світовій практиці спостерігають інтенсивне зростання попиту на послуги у сфері косметології й естетичної медицини. В Україні, як і в інших країнах Європи, нехірургічні косметичні послуги (КП) є досить затребуваними серед дорослого населення, включаючи чоловіків [1,2]. Зі збільшенням кількості клієнтів, які намагаються вирішити свої проблеми із зовнішністю не за допомогою радикальних хірургічних маніпуляцій, а завдяки менш агресивним процедурам, що не потребують багато часу на реабілітацію, для фармацевтів-косметологів відкриваються нові можливості [3,4,5].

Одна з таких КП – видалення надмірного волосся. Однак фахівцям (лікарі-дерматовенерологи, фармацевти-косметологи), які працюють у косметологічній сфері з пацієнтами, котрі мають таку проблему, потрібно враховувати її специфіку.

Питання надмірного росту волосся у людини (hypertrichosis, hirsutism) має складний комплексний характер. Так, розрізняють гіпертрихоз – надмірний локальний або поширений ріст волосся на будь-яких ділянках тіла, зокрема там, де ріст волосся не залежить від андрогенів; та гіреутизм – надмірний ріст волосся у жінок за чоловічим типом. Існують різні причини і форми прояву цієї патології, що впливає на вибір методу терапії.

Лікування гіпертрихозу здійснюють згідно з діагностичними висновками, але найчастіше пацієнтів турбує можливість усунення косметичного, видимого дефекту. Особливо це стосується вродженої форми захворювання, яку лікують тільки симптоматично. Сучасна дерматокосметологія має чимало засобів і методів, що допомагають вирішити проблему гіпертрихозу, коли він не є ознакою складної патології [6].

Зауважимо, що нині навіть фізіологічні стани та фізіологічне оволосіння зумовлюють необхідність звернення до спеціаліста для видалення волосся. Насамперед це пов'язано зі зміною поглядів на красу, трендів у косметології,

стандартів щодо естетично значущих ділянок тіла. Потрібно враховувати також, що оволосіння впливає на психосоціальну адаптацію людини, оскільки може бути фактором розвитку депресивних станів, інших психоневрологічних захворювань [7].

Першочерговим питанням, що необхідно з'ясувати під час звернення клієнта щодо видалення волосся, є виявлення ймовірної патології, яка може супроводжуватися збільшенням кількості волосся. Якщо надлишковий ріст волосся не пов'язаний із генетичними, гінекологічними, ендокринними захворюваннями, то фахівець може запропонувати коректне його видалення. Наступне важливе питання – вибір методу видалення волосся.

Сучасний арсенал методів видалення зайвого волосся доволі різноманітний: шугаринг, ваксинг, апаратні методики (електроепіляція, фотоепіляція, елос-епіляція, лазерна епіляція). Усі вони мають переваги та недоліки, що повинні враховувати не тільки лікарі-дерматовенерологи і фармацевти-косметологи, але й пацієнти [8,9,10,11], адже саме вони відчувають позитивні та негативні наслідки обраного методу. Надалі це впливає на формування попиту на кожний зі способів видалення волосся.

Крім того, КП мають різні споживчі характеристики, що також позначаються на уподобаннях пацієнтів (клієнтів) під час вибору методу боротьби з небажаним волоссям. Не останнім чинником під час вибору методу є визначення співвідношення ціни та якості КП. Фармацевт-косметолог має можливість вирішити питання, зважаючи на усі три аспекти, оскільки в процесі навчання вивчає дерматологію та її зв'язок зі станом різних органів і систем людини, апаратну косметологію, фармакоеконіміку.

Наведені факти підтверджують актуальність дослідження щодо формування пацієнт-орієнтованої моделі надання фармацевтичної допомоги (ФД) клієнтам естетичної косметології.

Таблиця 1. Загальний рейтинг рівнів атрибутів КПВВ

Рейтинг	Атрибут 1 «Метод»	β- коефіцієнт	Атрибут 2 «Попередня консультація»	β- коефіцієнт	Атрибут 3 «Післяпроцедурний супровід косметолога»	β- коефіцієнт	Атрибут 4 «Ціна»	β- коефіцієнт
1	Електроепіляція	5,180	Ні	1,29	Так	0,12	70 грн/хв	8,58
2	Елос-епіляція	0,504	Так	-1,29	Ні	0,12	90 грн/хв	8,31
3	Лазерна епіляція	0,335	–	–	–	–	50 грн/хв	7,88
4	Фотоепіляція	-2,970	–	–	–	–	30 грн/хв	6,22
5	Шугаринг / воскова депіляція	-3,050	–	–	–	–	10 грн/хв	3,59

## Мета роботи

Обґрунтувати роль і місце фармацевта-косметолога у виборі та наданні косметологічної процедури з видалення волосся на підставі конджойнт-аналізу споживацьких уподобань названої послуги.

## Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження вирішували такі завдання: здійснити конджойнт-аналіз уподобань пацієнтів косметологічної процедури з видалення волосся (КПВВ); проаналізувати КПВВ з найвищим попиту на залученість заходів ФД; обґрунтувати роль фармацевта-косметолога у супроводі таких клієнтів.

Як основний матеріал дослідження використали публікації вітчизняних і зарубіжних науковців щодо послуг естетичної косметології, формування споживацьких характеристик КП, фахових компетентностей фармацевта-косметолога та результати соціологічного опитування клієнтів КПВВ.

У ході дослідження використано методи інформаційного пошуку, синтезу, узагальнення, формалізації, моделювання, анкетування, звичайний конджойнт-аналіз (regular conjoint analysis, RCA) [12,13].

Як генеральну сукупність обрали популяцію жінок із різних областей України віком від 18 до 60 років. Тип відбору респондентів – рандомний. Розмір вибірки розраховували за формулою (1):

$$n = \frac{z^2 \times p \times q}{\Delta^2}, \quad (1)$$

де  $z^2$  – критичне значення критерію Стюдента при відповідному рівні значення;

$\Delta$  – гранично допустима похибка;

$p$  – частка випадків з ознакою, що вивчається;

$q$  – частка випадків, у яких ознаки немає.

При  $p = 50\%$  та  $z^2 = 1,96$  для 95% довірчого інтервалу розмір вибірки становитиме 96 респондентів. Під час дослідження одержали 166 валідних анкет.

Основні розрахунки здійснили, використавши програмне забезпечення SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Statistica® v.13 (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) та Excel 2010. Для формування бази анкетних даних застосували мову програмування Python.

Опитувальник складався з основної (ознайомлювальний матеріал для респондентів з метою та завданнями опитування, запитаннями щодо віку) та спеціальної (запитання щодо встановлення рівня обізнаності жінок-споживачів КПВВ, набір карток з профілями КПВВ для проведення RCA) частин.

Як основні характеристики (атрибути), що були подані в опитувальних картках та становили аналізовані профілі КПВВ, обрано змінні компоненти послуг, які можуть варіювати в умовах косметологічної клініки, салону, кабінету:

1 атрибут: метод видалення волосся (5 рівнів – 5 методів);

2 атрибут: попередня консультація фахівця телефоном / онлайн / особисто (2 рівні – наявність і відсутність);

3 атрибут: післяпроцедурний супровід косметолога (2 рівні – наявність і відсутність);

4 атрибут: ціна (5 рівнів – 10 грн/хв, 30 грн/хв, 50 грн/хв, 70 грн/хв, 90 грн/хв).

Загальна кількість профілів карток у гіпотетичному сценарії становила:  $5 \times 2 \times 2 \times 5 = 96$ . Для оптимізації кількості карток і пришвидшення експерименту сформували його ортогональний план, що містив 29 карток – профілів КПВВ.

Карти Design використали для визначення β-коефіцієнтів уподобань споживачів, картки Holdout – для перевірки правильності оцінювання корисності.

## Результати

У результаті аналізу відгуків жінок отримали часткові коефіцієнти корисності кожного атрибута для різних вікових категорій та для вибірки загалом, за якими надалі обрахували покриття корисності атрибутів КПВВ.

У таблиці 1 наведено рейтинг рівнів атрибутів у перерахунку на загальну вибірку: найпривабливішими методами епіляції жінки визначили електроепіляцію, елос-епіляцію та лазерну епіляцію (всі вони мають позитивні β-коефіцієнти).

Встановлено також, що більшість споживачів не потребують попередньої консультації косметолога, проте хотіли б мати у складі КПВВ післяпроцедурний супровід фахівця. Виявили, що, відповідно до коефіцієнтів, респонденти готові платити за названі КПВВ 70 грн/хв і навіть 90 грн/хв.

Таблиця 2. Узагальнена медико-фармацевтична інформація про електроепіляцію, елос-епіляцію та лазерну епіляцію [8,9,10,11,14,15,16,17,18,19,20,21,22]

Характеристика	Електроепіляція	Елос-епіляція	Лазерна епіляція
Сутність методу та особливості виконання	<p>Три типи електролізу:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) гальванічний електроліз (постійний струм);</li> <li>2) термоліз (змінний струм);</li> <li>3) комбінований / змішаний метод.</li> </ol> <p>Передбачають введення голки-електрода для подачі електричного струму до волосяного фолікула у дермі через сально-волосяний канал, який руйнує волосяну цибулину та запобігає відростанню волосяних фолікулів. Можливе нанесення крему з анестетиком під оклюзійну плівку за 1,5 години до процедури для знеболювання. Попередня обробка шкіри антисептиком. Косметолог систематично вводить стерильну голку-електрод до кожного волосяного фолікула та подає струм для його руйнування. Після цього вилучає «мертву» волосину пінцетом. Обробка невеликої ділянки може тривати лише кілька хвилин. Обробка більшої ділянки, наприклад спини, може тривати більше ніж годину.</p>	<p>Електрооптична епіляція – одночасний вплив на волосся світловою енергією, як це відбувається при фотоепіляції, з одночасним нагріванням волосяного фолікула електричним струмом. Використовує «вихрове нагрівання», щоб націлити та відключити волосяний фолікул. Лазерна енергія спочатку нагріває волосяний стрижень, потім утворюється вихор, коли радіочастотна енергія оточує та нагріває волосяний фолікул. Це призводить до руйнування самого волосяного фолікула, а не тільки волосяного стрижня. За два дні до процедури відмовитися від спиртних напоїв та засобів для догляду за шкірою. Попередня обробка шкіри антисептиком. Перед процедурою на шкіру наносять спеціальний охолоджувальний гель, який запобігає болю та покращує проникнення світла на епільовані ділянки тіла. Обробка невеликої ділянки може тривати лише кілька хвилин. Обробка більшої ділянки, наприклад спини, може тривати більше ніж годину.</p>	<p>Лазерна епіляція передбачає селективний фототермоліз, який випромінює світло з певною довжиною хвилі (нм), тривалістю імпульсу та інтенсивністю, спричиняючи термічне ушкодження без пошкодження шкіри. Світло поглинає або безпосередньо меланін у волосяній цибулині та стрижні, або екзогенний хромофор, який наносять місцево, а потім його поглинає фолікул. Лазери більш ефективні, коли пігментований стрижень волосся неушкоджений. Можливе гоління необхідної зони за 1–2 дні до процедури. Попередня обробка шкіри антисептиком. Залежно від типу лазера для захисту шкіри та зменшення ризику побічних ефектів можна використовувати охолоджувальний пристрій на кінчику інструмента або холодний гель. Обробка невеликої ділянки може тривати лише кілька хвилин. Обробка більшої ділянки, наприклад спини, може тривати більше ніж годину.</p>
Протипоказання	<p><b>Категоричні протипоказання:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вагітність;</li> <li>• грудне вигодовування;</li> <li>• келоїдні рубці;</li> <li>• кардіостимулятор;</li> <li>• рубцева тканина (у зоні лікування);</li> <li>• розацеа [активна] (у зоні лікування);</li> <li>• сонячні опіки (у зоні лікування);</li> <li>• гемофілія;</li> <li>• приймання ліків для розрідження крові;</li> <li>• кохлеарні імпланти.</li> </ul> <p><b>Обмежувальні протипоказання, що потребують дозволу лікаря:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• астма / респіраторні розлади;</li> <li>• слухові пристрої, крім кохлеарних імплантів;</li> <li>• проблеми з кровообігом, наприклад флебіт / тромбоз (у зоні лікування);</li> <li>• мікродермабразія протягом 4–6 тижнів (у зоні лікування);</li> <li>• цукровий діабет;</li> <li>• епілепсія;</li> <li>• гепатит / СНІД / ВІЛ;</li> <li>• серцево-судинні захворювання;</li> <li>• лазер / IPL (останнє лікування в цій зоні);</li> <li>• локальні синці / набряки;</li> <li>• втрата тактильного відчуття (в зоні лікування);</li> <li>• історія раку;</li> <li>• системні аутоімунні захворювання;</li> <li>• металеві пластини / штифти для гальванічних і змішаних методів – на зворотному шляху постійного струму або поблизу нього;</li> <li>• шкірні захворювання;</li> <li>• приймання стероїдів;</li> <li>• порушення пігменту або етнічний колір шкіри.</li> </ul>	<p><b>Категоричні протипоказання:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вагітність;</li> <li>• грудне вигодовування;</li> <li>• псоріаз (у стадії прогресування);</li> <li>• розацеа [активна] (у зоні лікування);</li> <li>• сонячні опіки та засмага (у зоні лікування);</li> <li>• гемофілія;</li> <li>• вітіліго;</li> <li>• хімічні пілінги та лазерне шліфування (останнє лікування в цій зоні);</li> <li>• татуювання в зоні лікування.</li> </ul> <p><b>Обмежувальні протипоказання, що потребують дозволу лікаря</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• епілепсія;</li> <li>• астма;</li> <li>• серцево-судинні захворювання;</li> <li>• історія раку;</li> <li>• наявність невосів;</li> <li>• герпетична інфекція;</li> <li>• приймання лікарських засобів фотосенсибілізуючої дії;</li> <li>• шкірні захворювання;</li> <li>• порушення пігменту або етнічний колір шкіри.</li> </ul>	<p><b>Категоричні протипоказання:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вагітність;</li> <li>• грудне вигодовування;</li> <li>• псоріаз (у стадії прогресування);</li> <li>• розацеа [активна] (у зоні лікування);</li> <li>• сонячні опіки та засмага (у зоні лікування);</li> <li>• гемофілія;</li> <li>• вітіліго;</li> <li>• хімічні пілінги та лазерне шліфування (останнє лікування в цій зоні);</li> <li>• татуювання в зоні лікування.</li> </ul> <p><b>Обмежувальні протипоказання, що потребують дозволу лікаря</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• епілепсія;</li> <li>• астма;</li> <li>• серцево-судинні захворювання;</li> <li>• історія раку;</li> <li>• наявність невосів;</li> <li>• герпетична інфекція;</li> <li>• приймання лікарських засобів фотосенсибілізуючої дії;</li> <li>• шкірні захворювання;</li> <li>• порушення пігменту або етнічний колір шкіри.</li> </ul>
Відчуття пацієнта	Дисконфорт у зоні введення голки-електрода, який зникає одразу після припинення подачі струму у стрижень. На різних зонах інтенсивність болю різна.	Помірне нагрівання, рух маніпулятора по поверхні шкіри.	Дисконфорт, наприклад, укол теплою шпилькою, і відчуття холоду від охолоджувального пристрою чи гелю.
Супутні ускладнення	Біль, місцеві порушення чутливості, утворення пухирів і кірок, опіки, синехії, гіпо- і гіперпігментація, рубці, місцева інфекція.	Біль, короточасна еритема та перифолікулярний набряк, опік, парадоксальний гіпертрихоз, лейкотрихоз, герпетична інфекція, пігментні зміни, гіпергідроз, бромгідроз, хвороба Фокса–Фордайса, пошкодження очей.	Біль, короточасна еритема та перифолікулярний набряк, опік, парадоксальний гіпертрихоз, лейкотрихоз, герпетична інфекція, пігментні зміни, гіпергідроз, бромгідроз, хвороба Фокса–Фордайса, пошкодження очей.

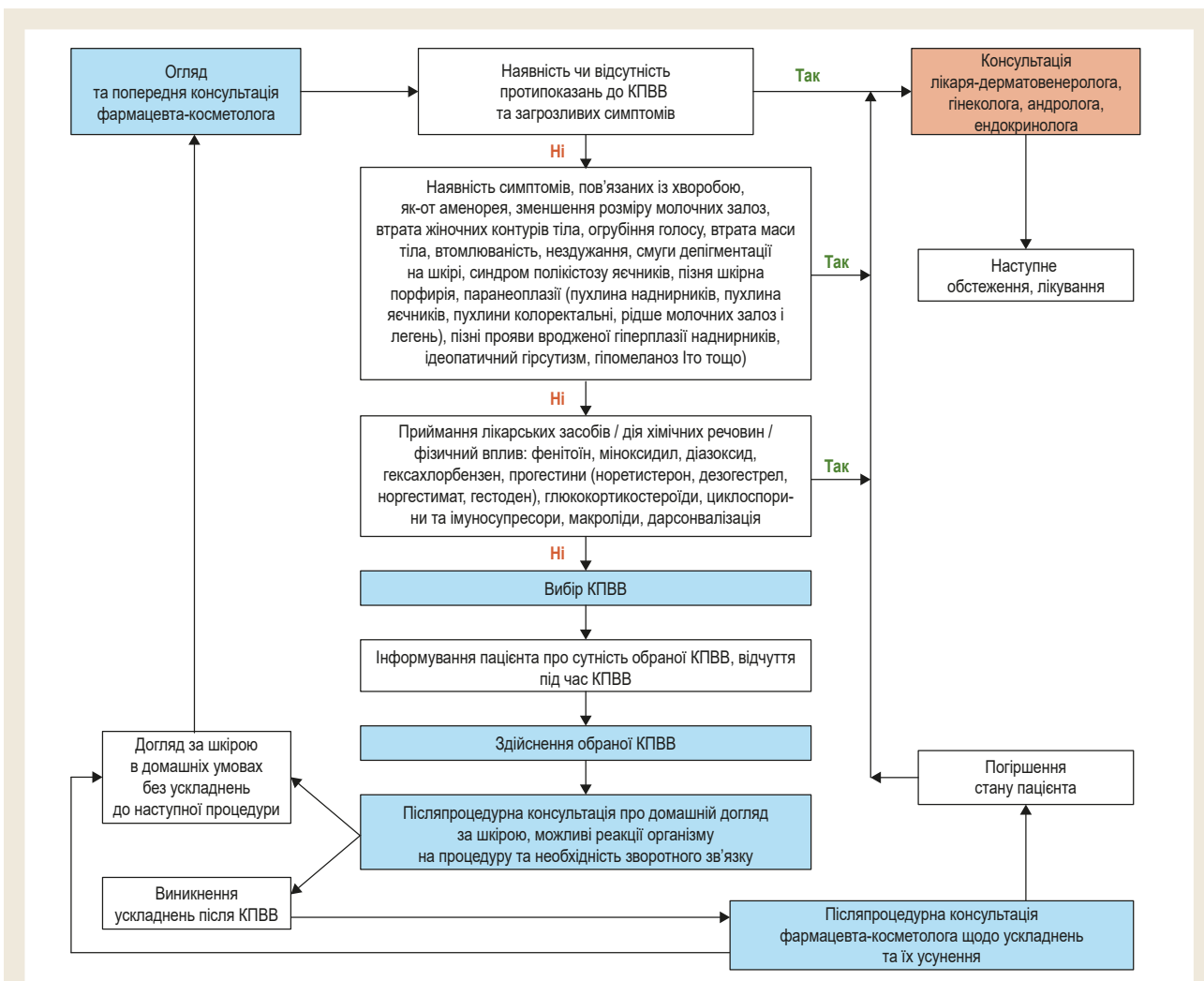


Рис. 1. Етапи й алгоритм супроводу клієнтів (пацієнтів) КПВВ фармацевтом-косметологом (власна розробка).

Подібні тенденції спостерігали і під час аналізу  $\beta$ -коєфіцієнтів за віковими групами (з окремими винятками). Так, у жінок-респонденток віком менше ніж 20 років і 41–45 років на 2 місці у рейтингу рівнів атрибуту «метод» опинилась лазерна епіляція, на 3 місці – елос-епіляція. Жінки вікової групи 26–30 років і понад 46 років бажають отримувати попередню консультацію косметолога перед процедурою, готові платити 90 грн/хв за КПВВ. Така ціна виявилась прийнятною і для жінок віком 31–35 років.

Подібні результати можна пояснити ефективністю методу електроепіляції, адже ця КПВВ допомагає видалити волосся назавжди, а негативні результати щодо передпроцедурного супроводу можуть свідчити про низький рівень відповідальності споживача за власне здоров'я та низький рівень обізнаності щодо небажаних наслідків процедур у разі недотримання вимог передпроцедурної підготовки [14].

На другому етапі дослідження проаналізували спеціалізовану (медико-фармацевтичну) інформацію про кожну затребувану КПВВ (електроепіляцію, елос-епіляцію та лазерну епіляцію), сформуливали єдиний інформаційний

масив щодо сутності методу, особливостей виконання, протипоказань, супутніх ускладнень та відчуттів у пацієнтів під час КПВВ (табл. 2).

## Обговорення

Спираючись на результати контент-аналізу спеціалізованої інформації щодо КПВВ, констатуємо: ці процедури містять медичну та фармацевтичну складові, а отже їх обов'язково має надавати фахівець з відповідною медико-фармацевтичною освітою. Зважаючи на нестачу кваліфікованих фахівців для естетичної косметології в Україні й закордоном, українські освітні медичні заклади понад два десятиліття намагаються вирішити цю проблему [23,24]. Сьогодні провайдером освітніх послуг у сфері медичної та естетичної косметології є Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (ЗДМФУ), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (НМУ) та Національний фармацевтичний університет (НФаУ).

ЗДМФУ разом із вторинною спеціалізацією з хірургічної дерматології для лікарів-дерматовенерологів, де

поглиблено вивчають питання естетичної медицини, здійснює підготовку магістрів фармації за професійною кваліфікацією «фармацевт-косметолог» [25].

Відповідно до освітньо-професійної програми (ОПП), результатами навчання фармацевта-косметолога (разом із загальними для магістрів фармації) є опанування методик ідентифікації станів шкіри та її придатків, диференціювання їхніх особливостей залежно від індивідуальних властивостей організму, факторів віку, статі клієнта тощо; вміння впроваджувати технології діагностики стану шкіри пацієнта в комплексній схемі догляду за шкірою, її придатками та корекції косметичних недоліків в умовах закладу естетичної косметології; уміння застосовувати технології косметологічного догляду за шкірою та її придатками, враховуючи особливості їхнього фізіологічного та патологічного станів; вміння ідентифікувати прогнозовані й непередбачені ускладнення внаслідок виконання КП, обирати та застосовувати раціональні методи запобігання їм, опанування технологій невідкладної допомоги у разі їх виникнення; уміння рекомендувати споживачам лікарські засоби та інші товари аптечного асортименту (зокрема лікарські косметичні засоби та лікарські домішки до харчових продуктів) з наданням консультативної допомоги та фармацевтичної опіки.

Для досягнення таких професійних результатів здобувачі вищої освіти за цією ОПП вивчають профільні дисципліни: анатомію та фізіологію людини, основи практичної косметології, патологічну фізіологію, дерматологію, фармакогнозію з основами фітокосметики, клінічну фармацію та фармацевтичну опіку, апаратну косметологію, ароматологію, основи косметичної хірургії, методи корекційної техніки, фармакоеконومیку та клінічну косметологію. Надалі – вже на етапі безперервного професійного розвитку – фармацевти-косметологи можуть удосконалити свої професійні навички, пройти вторинну спеціалізацію та розвивати нові фахові компетентності з надання ФД під час різних КП [5,26,27].

Дисципліни, які вивчає майбутній фармацевт-косметолог, та отримані практичні навички дають змогу не лише визначити контингент для виконання КП, але й залучити клієнта до самостійного вибору методу на основі економічного аналізу. Це підвищує прихильність до проведення маніпуляції в повному обсязі. Крім того, фармацевт-косметолог може безпосередньо сам виконувати процедуру, враховуючи особливості фототипу та реакцію шкіри на попередні сеанси.

Ґрунтуючись на наведених фактах та результатах дослідження, розробили алгоритм супроводу фармацевтом-косметологом пацієнтів КПВВ, визначили відповідні аспекти ФД на кожному з етапів цієї КП (рис. 1).

## Висновки

1. Конджойнт-аналіз і коефіцієнти покриття користеючих атрибутів, що розрахували, дали підстави зробити висновок: під час вибору КПВВ жінки насамперед орієнтуються на ефективність методу видалення волосся (найефективнішими вважають електроепіляцію, елос-

епіляцію, лазерну епіляцію) та його вартість, а вже потім – на супроводжувальні компоненти послуги.

2. Саме фахівець, який має знання й досвід діагностики стану шкіри та її придатків, розуміється на особливостях виконання тієї чи іншої КПВВ, може запропонувати клієнту (пацієнту) вибір методу на основі фармакоеконічного аналізу, безпосередньо провести процедуру, що має більше переваг для клієнта (пацієнта).

3. Сучасна українська модель підготовки фармацевта-косметолога забезпечує його відповідність ринковим вимогам і дає можливість супроводжувати замовника на виконання КПВВ на всіх етапах її здійснення.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у формуванні інформаційного масиву та розробці протоколів фармацевта-косметолога з фармацевтичної опіки (допомоги) під час різних косметичних процедур.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8566-5938

Маганова Т. В., PhD, асистент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7008-3102

Макуріна Г. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3293-2748

Грінівецька Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9642-0285

## Information about authors:

Tkachenko N. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mahanova T. V., PhD, Assistant of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Makurina H. I., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hrinivetska N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Cowman S. (2014). Commentary on Forensic and non-forensic psychiatric nursing skills and competencies for psychopathic and personality disordered patients. *Journal of clinical nursing*, 23(7-8), 1170-1171. <https://doi.org/10.1111/jocn.12220>
2. European Committee for Standardization. (2016, January). *Aesthetic medicine services – Non-surgical medical treatments*. Ref. No. FprEN 16844:2016 E. [https://www.fems.net/images/Fems\\_documents/Documents/2016/F16-006%20Draft%20Aesthetic%20medicine%20services%20non-surgical%20Jan%20202016.pdf](https://www.fems.net/images/Fems_documents/Documents/2016/F16-006%20Draft%20Aesthetic%20medicine%20services%20non-surgical%20Jan%20202016.pdf)
3. Demchenko, V.O., Tkachenko, N.O., Chervonenko, N. M., & Demchenko, V. O. (2022). Vyvchennia vpodoban spozhyvachiv protsedur aparatnoi kosmetolohii [A study of preferences of instrumental cosmetology consumers]. *Current issues in pharmacy and medi-*

- cine: science and practice*, 15(1), 86-92. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251215>
4. Klymyshyna, S., & Dedyshyna, L. (2019). Kosmetolohiia ta medytyna: zavzhdy poruch [Cosmetology and medicine: always nearby]. *Farmatsevt-praktyk*, (1), 16-17. [in Ukrainian].
  5. Haykal, D., Cartier, H., du Crest, D., & Day, D. (2023). Aesthetic dermatology in the age of social media: Where is the limit between professionalism and ethics? A literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 37(6), e713-e714. <https://doi.org/10.1111/jdv.18867>
  6. Mauvais-Jarvis, P., Kuttann, F., Mowszowicz, I. (2012). *Hirsutism*. Springer.
  7. Kim, A. B., Cheng, B. T., & Hassan, S. (2023). Hirsutism is associated with increased hospitalization for mental health disorders. *Archives of dermatological research*, 315(5), 1277-1286. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02477-2>
  8. Alam, M., Kakar, R., Nodzinski, M., Ibrahim, O., Disphanurat, W., Bolotin, D., Borovicka, J. H., Pace, N., Alster, T. S., Arndt, K. A., Beer, K. R., Berlin, J. M., Bernstein, L. J., Brightman, L. A., Butterwick, K., Cox, S. E., Chotzen, V., Fabi, S. G., Fitzpatrick, R. E., Geronemus, R. G., ... Dover, J. S. (2015). Multicenter prospective cohort study of the incidence of adverse events associated with cosmetic dermatologic procedures: lasers, energy devices, and injectable neurotoxins and fillers. *JAMA dermatology*, 151(3), 271-277. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2494>
  9. Huang, A., Phillips, A., Adar, T., & Hui, A. (2018). Ocular Injury in Cosmetic Laser Treatments of the Face. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 11(2), 15-18.
  10. Evans, R. L., Bates, S., Marriott, R. E., & Arnold, D. S. (2020). The impact of different hair-removal behaviours on the biophysical and biochemical characteristics of female axillary skin. *International journal of cosmetic science*, 42(5), 436-443. <https://doi.org/10.1111/ics.12648>
  11. Arsiwala, S. Z., & Majid, I. M. (2019). Methods to overcome poor responses and challenges of laser hair removal in dark skin. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 85(1), 3-9. [https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL\\_1103\\_16](https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_1103_16)
  12. Mahanova, T., & Tkachenko, N. (2021). Conjoint analysis to understand preferences of contraceptives among women of reproductive age in Ukraine. *Pharmacia*, 68(2), 291-299. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e62794>
  13. Shammis, R. L., Huh, J., Huber, J., & Mithani, S. K. (2022). Evaluating Treatment Preferences and Perceptions of a Prosthetic Versus a Transplanted Hand: A Conjoint Analysis-Based Study. *Annals of plastic surgery*, 88(1), 99-104. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002949>
  14. Mezin-Sarbu, E., & Wohlrab, J. (2023). Epilation and depilation in the genital area – motivation, methods, risks and recommendations from a dermatological point of view. *Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 21(5), 455-462. <https://doi.org/10.1111/ddg.14993>
  15. Bilovol, A. M., Tkachenko, S. H., Tatzian, Ye. H. (2017). *Fizioterapiia v kosmetolohii* [Physiotherapy in cosmetology]. Kharkiv: KhNMU. [in Ukrainian].
  16. Chuhraev, N., Zukow, W., Samosiuk, N., Chuhraeva, E., Tereshchenko, A., Gunko, M., Unichenko, A., & Paramonova, A. (2016). *Hardware methods in cosmetology. Programs of face care*. Kiev: Radom. <https://doi.org/10.5281/zenodo.53230>
  17. Mallat, F., Chaaya, C., Aoun, M., Soutou, B., & Helou, J. (2023). Adverse Events of Light-Assisted Hair Removal: An Updated Review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 27(4), 375-387. <https://doi.org/10.1177/12034754231174852>
  18. Kang, C. N., Shah, M., Lynde, C., & Fleming, P. (2021). Hair Removal Practices: A Literature Review. *Skin therapy letter*, 26(5), 6-11.
  19. Gan, S. D., & Graber, E. M. (2013). Laser hair removal: a review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 39(6), 823-838. <https://doi.org/10.1111/dsu.12116>
  20. Mezin-Sarbu, E., & Wohlrab, J. (2023). Epilation and depilation in the genital area – motivation, methods, risks and recommendations from a dermatological point of view. *Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 21(5), 455-462. <https://doi.org/10.1111/ddg.14993>
  21. Pany, A., Klang, V., Brunner, M., Ruthofer, J., Schwarz, E., & Valenta, C. (2019). Effect of Physical and Chemical Hair Removal Methods on Skin Barrier Function in vitro: Consequences for a Hydrophilic Model Permeant. *Skin pharmacology and physiology*, 32(1), 8-21. <https://doi.org/10.1159/000493168>
  22. Zaporizhzhia State Medical University. (2022, 27 June). *Osvitno-profesiina prohrama "Tekhnolohii parfumerno-kosmetychnykh zasobiv" drugoho (mahisterskoho) rivnia vyshchoi osvity za spetsialnistiu 226 Farmatsiia, promyslova farmatsiia spetsializatsiia, 226.01 Farmatsiia, haluzi znan 22 Okhorona zdorovia, Osvitnia kvalifikatsiia: mahistr, Profesiina kvalifikatsiia: farmatsevt-kosmetoloh Zaporizhzhia* [Educational and professional program "Technology of perfumery and cosmetic products" of the second (master's) level of higher education, specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy specialization, 226.01 Pharmacy, fields of knowledge 22 Health care, Educational qualification: master's degree, Professional qualification: pharmacist-cosmetologist. Zaporizhzhia]. [in Ukrainian] [https://nmv.mphu.edu.ua/upload/doc\\_nv/studentu/osvitni\\_program/22-23/tpkz2022.pdf](https://nmv.mphu.edu.ua/upload/doc_nv/studentu/osvitni_program/22-23/tpkz2022.pdf)
  23. ThePharma.Media. (2020, January 10). Strimky karierny rist: z farmatsevtu – u ... kosmetolohy [Rapid career growth: from pharmacist to ... cosmetologist]. *ThePharma.Media*. [in Ukrainian]. <https://thepharma.media/publications/articles/22475-karernyj-rost-iz-farmacevta-v-kosmetolohy>
  24. UP-STUDY. (2023). Estetychna kosmetolohiia. Navchannia v Polshchi dla ukrainsiv – Osvita v Polshchi 2024 [Aesthetic cosmetology. Studying in Poland for Ukrainians – Education in Poland 2024]. [in Ukrainian]. <https://up-study.ua/uk/universities/varshava-akademiiya-susplnnykh-nauk-spoleczna-akademia-nauk-w-warszawie/specialities/estetychna-kosmetologiya>
  25. Ministry of Health of Ukraine. (2021, October 10). *Pro zatverdzhennia Zmin do Dovidnyka kvalifikatsiinykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv. Vypusk 78 "Okhorona zdorovia" (No. 2242)*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2242282-21#Text>
  26. HO "Obiednannia orhanizatsii robotodavtsiv medychnoi ta mikrobiolohichnoi promyslovosti Ukrainy". (2023, March 23). *Profesiinyi standart "Farmatsevt" (No. 02-23)*. Professional standard "Pharmacist" (No. 02-23). [in Ukrainian] [https://register.nqa.gov.ua/uploads/0/492-do\\_nakazu\\_02\\_23\\_profstandart\\_farmacevt.pdf](https://register.nqa.gov.ua/uploads/0/492-do_nakazu_02_23_profstandart_farmacevt.pdf)
  27. Sadovenko, A. I. (2020). Shchodo kvalifikatsiinykh vymohod profesii «kosmetoloh» [Regarding the qualification requirements for the profession «cosmetologist»]. *Administratyvne pravo ta protses: aktualni problemy ta shliakhy vyrishennia*. Abstracts of participants' reports scientific and practical seminar (pp. 96-98). Kharkiv: Public Policy and Social Sciences Research Institute. [in Ukrainian] [https://library.pp-ss.pro/index.php/ndippsn\\_20200221/article/view/sadovenko/pdf](https://library.pp-ss.pro/index.php/ndippsn_20200221/article/view/sadovenko/pdf)



# Психічне здоров'я: сучасні тренди у фармації та нові концепції

Н. А. Білоусова<sup>ID</sup>\*A,B,C,D, А. В. Кабачна<sup>ID</sup>A,E,F

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Реалізація Національної ініціативи щодо програми дій із подолання прогалів у сфері охорони психічного здоров'я (mhGAP), спрямованої на розширення масштабів ведення пацієнтів із психічними розладами у первинній медичній допомозі, має здійснюватися не тільки лікарями первинної ланки, але й фармацевтами, які забезпечують відпуск лікарських засобів (ЛЗ) за розширеною Програмою медичних гарантій щодо реімбурсації ЛЗ для лікування в амбулаторних умовах розладів психіки і поведінки, надають фармацевтичну допомогу пацієнтам зі стресовими розладами та безсонням за стандартами Належної аптечної практики (GPP).

**Мета роботи** – дослідження вітчизняних інформаційно-наукових баз даних і наукометричних баз Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane library для виявлення, узагальнення й систематизації джерельної бази з питань надання фармацевтичної опіки у сфері реалізації ЛЗ для профілактики та лікування пацієнтів із вадами психічного здоров'я та прогнозування вектора наступних досліджень з цієї теми.

**Матеріали та методи.** Використано загальнонаукові методи аналізу, синтезу, порівняння та узагальнення даних з вітчизняних інформаційно-наукових баз. Для пошуку наукових публікацій за ключовими словами mental health (психічне здоров'я) та pharmacy (фармація) в наукометричних базах даних Scopus, Web of Science використано програму візуалізації VOSviewer, пошукову систему PubMed та Cochrane library.

**Результати.** Здійснено аналіз основних стратегій розвитку фармацевтичної опіки з охорони психічного здоров'я у фармацевтичній практиці. Визначено найбільш досліджені кластери охорони психічного здоров'я, а також узагальнено сучасні тенденції розвитку фармацевтичної опіки з охорони психічного здоров'я.

**Висновки.** Ініціатива з розвитку охорони психічного здоров'я населення країни ґрунтується на засадах нової стійкої пацієнтоорієнтованої фармації, що потребує втілення ідеї розширення основних ролей фармацевтів за стандартами Належної аптечної практики.

**Ключові слова:** психічне здоров'я, фармацевтична опіка, психосоціальна підтримка, Належна аптечна практика, фармацевтичне забезпечення.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 284-290**

## Mental health: current trends in pharmacy and new concepts

N. A. Bilousova, A. V. Kabachna

The implementation of the National Mental Health Gap Action Program (mhGAP), which aims to broaden the management of patients with mental disorders in primary care, should involve not only primary care physicians but also pharmacists. Pharmacists play a crucial role by providing medications within the expanded Medical Guarantee Program for drug reimbursement in outpatient treatment of mental and behavioral disorders. Additionally, they offer pharmaceutical care for patients dealing with stress disorders and insomnia, adhering to the Good Pharmacy Practice (GPP) standards.

**The aim of the work** is the study of national information, scientific databases, and scientometric databases of Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library in order to identify, generalize, and systematize the source based on providing pharmaceutical care in the field of mental health care of patients and predicting the future vector of research on the specified topic.

**Materials and methods.** General scientific methods such as analysis, synthesis, comparison, and data generalization from domestic information and scientific databases were employed in this study. To search for scientific publications, the VOS viewer visualization program, the PubMed search engine, and the Cochrane Library were used. The keywords "mental health" and "pharmacy" were used for the search within the scientometric databases of Scopus and Web of Science.

**Results.** The analysis of the main strategies for the development of pharmaceutical care for mental health care in pharmaceutical practice was carried out. The most researched clusters of mental health care were singled out. Modern trends in the development of pharmaceutical care for mental health care were summarized.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/285412>

UDC 615.616.89:613.86

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.285412](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.285412)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 284-290**

**Key words:** mental health, pharmaceutical care, psychosocial support, Good Pharmacy Practice, pharmaceutical provision.

\*E-mail: [arinatala@gmail.com](mailto:arinatala@gmail.com)

Received: 01.08.2023 // Revised: 30.08.2023 // Accepted: 04.09.2023



**Conclusions.** The initiative for enhancing mental health care for the country's population hinges on the principles of a novel, sustainable, patient-centered pharmacy model. This approach necessitates the realization of an expanded role for pharmacists, aligning with the standards outlined in Good Pharmacy Practice.

**Key words:** mental health, pharmaceutical care, psychosocial support, Good Pharmacy Practice, pharmaceutical provision.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 284-290**

Згідно з даними ВООЗ, упродовж останніх десяти років 22 % (9,6 млн) населення України мають певну форму психічного розладу, 9 % (3,9 млн) живуть із помірними або тяжкими психічними розладами, зокрема спровокованими військовою агресією. За твердженням ВООЗ, більшість населення країни переживатиме стрес із загальними проявами: тривогою, смутком, безнадією, порушеннями сну, втомою, дратівливістю, гнівом тощо. Одним із ключових факторів відновлення України у віддаленій перспективі експерти називають психічне здоров'я та добробут українців, що надалі матиме суттєвий вплив на відновлення національної економіки та продуктивність людського капіталу у повоєнний період [1].

Реалізацію Національної ініціативи щодо програми дій із подолання прогалів у сфері охорони психічного здоров'я (mhGAP) [2], спрямованої на розширення масштабів ведення пацієнтів із психічними розладами у первинній медичній допомозі, мають забезпечувати не тільки лікарі первинної ланки, але й фармацевти. Сьогодні фармацевти не тільки здійснюють відпуск лікарських засобів (ЛЗ), зокрема за розширеною Програмою медичних гарантій щодо реімбурсації ЛЗ для лікування в амбулаторних умовах розладів психіки і поведінки [3], але й щодня надають фармацевтичну допомогу пацієнтам зі стресовими розладами та безсонням згідно з наказом МОЗ України «Про затвердження Протоколів фармацевта» від 05.01.2022 р. № 7 [4]. Такі дії відповідають принципам Належної аптечної практики (GPP).

Отже, питання вивчення вітчизняного і зарубіжного досвіду з надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із розладами психічного здоров'я згідно з принципами Належної аптечної практики сьогодні набувають неабиякої актуальності для фармацевтичних працівників [5]. Важливо також підкреслити, що суть психічного здоров'я полягає у «стані психічного благополуччя, яке дає змогу людям упоратися зі стресами в житті, усвідомлювати свої здібності, добре навчатися та працювати, а також робити свій внесок у суспільство» [6].

Вітчизняні та зарубіжні науковці у своїх працях неодноразово порушували питання охорони психічного здоров'я, здійснивши активний пошук наукових підходів щодо характеристики станів психічного здоров'я при надзвичайних ситуаціях, управління стресовими ситуаціями, раннього виявлення стресу. Вітчизняні вчені (Н. Бондаренко (2017), Н. Гончаренко (2015), С. Загородній (2011), Т. Яворська (2019) та ін.) вивчали розвиток системи збереження психічного здоров'я та психосоціальної підтримки представників різного віку. Заслужують на увагу наукові праці фармацевтів з питань розвитку фармацевтичної допомоги за стандартами Належної аптечної

практики (Л. Гала (2020), Я. Гриньків (2012), О. Заліська (2020), Г. Панфілова (2010), Л. Унгурян (2016) та ін.). Результати досліджень щодо надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із розладами психічного здоров'я, пов'язані з упровадженням цих стандартів у фармацевтичну практику, висвітлено в наукових працях Aburas Wejdan та M. Alshammari Thamir (2020), P. J. Bjerkele, I. Skoglund, K. Does Holmgren (2020), S. S. McMillan, F. Kelly, H. Laetitia Hattingh (2018), M. Kamusheva, D. Ignatova, A. Golda (2020) et al.

Аналіз результатів упровадження передового досвіду з охорони психічного здоров'я у фармацію зарубіжних країн засвідчує багатовекторність напрямів розвитку охорони психічного здоров'я та необхідність застосування різних підходів до їх упровадження у практичну діяльність вітчизняних фармацевтів.

## Мета роботи

Дослідження вітчизняних інформаційно-наукових баз даних і наукометричних баз Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane library для виявлення, узагальнення й систематизації джерельної бази з питань надання фармацевтичної опіки у сфері реалізації ЛЗ для профілактики і лікування пацієнтів із вадами психічного здоров'я та прогнозування вектора наступних досліджень з цієї теми.

## Матеріали і методи дослідження

Як завдання наукового дослідження визначили аналіз основних стратегій розвитку охорони психічного здоров'я у фармацевтичній практиці; виокремлення найактуальніших кластерів охорони психічного здоров'я у фармації; узагальнення сучасних тенденцій розвитку охорони психічного здоров'я у зарубіжній і вітчизняній практиці фармацевтичної опіки.

Дослідження ґрунтується на аналітичних і статистичних даних, що стосуються діяльності наукових установ і висвітлені в наукових працях вітчизняних і зарубіжних учених, стратегіях упровадження основних тенденцій фармацевтичної опіки з охорони психічного здоров'я у фармацевтичну практику, нормативно-правових засадах, визначених у міжнародних, вітчизняних стратегіях і концепціях.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань використано загальнонаукові методи аналізу, синтезу, порівняння й узагальнення даних вітчизняних інформаційно-наукових баз: Національного репозиторія академічних текстів (НРАТ), Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського, репозиторіїв (спеціалізованих рад) закладів вищої медико-фармацевтичної освіти, вітчизня-

них і зарубіжних баз нормативно-правових документів та аналітичних матеріалів.

Для пошуку наукових публікацій за ключовими словами *mental health* (психічне здоров'я) та *pharmacy* (фармація) в наукометричних базах даних *Scopus*, *Web of Science* використано програму візуалізації *VOSviewer*, пошукову систему *PubMed* та *Cochrane library*.

## Результати

У квітні 2022 року в Женевській доповіді ВООЗ про охорону психічного здоров'я у світі [7] акцентовано увагу на необхідності впровадження низки заходів щодо покращення якості життя населення у світі, захисту груп ризику (запобігання самогубствам, охорона психічного здоров'я на робочому місці тощо) та охорони психічного здоров'я на місцевому рівні (послуги за місцем проживання, збільшення масштабів обслуговування пацієнтів із найпоширенішими захворюваннями, деінституалізація лікування тяжких розладів тощо).

У відповідь на основні положення доповіді ВООЗ прийнято й опубліковано звернення Міжнародної фармацевтичної федерації (FIP) щодо розширення ролей, визначених Належною аптечною практикою, в наданні фармацевтичної допомоги пацієнтам із порушеннями психічного здоров'я [8]. Реакцією на це звернення стала презентація двох довідників з керівництва у професійній діяльності фармацевтів у галузі охорони психічного здоров'я, що розроблені й опубліковані в липні цього року дослідниками Міжнародної фармацевтичної федерації у співавторстві з представниками Австралійської фармацевтичної спільноти. У цьому документі зафіксовано розширення повноважень фармацевтів: від діагностики проблем щодо психічного здоров'я, надання першої допомоги у сфері охорони психічного здоров'я, оптимізації лікарської допомоги та фармацевтичного забезпечення до супроводу та психосоціальної підтримки таких пацієнтів згідно з Належною аптечною практикою. Акцентовано також, що ці дії потребують набуття фармацевтами нових знань і навичок для використання у професійній діяльності. Зауважимо, що наведені в довіднику дії широко впроваджують у багатьох країнах світу, вони визначають вектор руху у фармації щодо надання фармацевтичної опіки з охорони психічного здоров'я.

Наступний крок у впровадженні фармацевтичної опіки з надання послуг у сфері охорони психічного здоров'я – розроблення «Програми розвитку Сервісу охорони психічного здоров'я для спільноти фармацевтів» в Австралії за підтримки Міжнародної фармацевтичної федерації [9]. Програма спрямована на підвищення рівня знань фармацевтичної спільноти про психічні захворювання; підтримку прихильності до лікування та безперервну підтримку пацієнтів із легкими та помірними психічними порушеннями.

Результати аналізу документів показали: на звернення ВООЗ і Міжнародної фармацевтичної федерації відреагувало Королівське фармацевтичне товариство (Велика

Британія). В опублікованому зверненні до фармацевтичної спільноти зазначено, що фармацевти мають виступати на першому плані щодо надання допомоги з охорони психічного здоров'я та бути підготовленими до потенційного збільшення кількості людей із психічними потребами. Товариство розробило рекомендації для фармацевтів щодо скринінгу нових симптомів психічних розладів, розширення доступу до психосоціальної підтримки пацієнтів, безпечного й ефективного використання ЛЗ та набуття знань і навичок щодо ефективного розв'язання проблем із психічним здоров'ям [10].

Національна фармацевтична асоціація NCPA (США) звернулася із закликом до фармацевтичної спільноти реагувати на епізоди розладів психічного здоров'я в межах фармацевтичної опіки: здійснювати нагляд за ефективним використанням ЛЗ, підтримувати пацієнтів із вадами психічного здоров'я та набувати нових компетентностей щодо надання першої допомоги в галузі психічного здоров'я [11].

Ініціативу ВООЗ щодо підтримки психічного здоров'я поділяють 27 країн Європейського Союзу (ЄС), зокрема з питань, що стосуються психічного стану українських переміщених осіб і біженців [12]. У цьому контексті доцільно акцентувати на Резолюції CM/Res з надання фармацевтичної допомоги за стандартами GPP в інтересах пацієнтів і служб охорони здоров'я, до якої належить і служба охорони психічного здоров'я [13].

На нашу думку, керівництвом для фармацевтичних працівників у вирішенні проблеми охорони психічного здоров'я нині слід вважати Концепцію розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року [14]. Для реалізації Концепції передбачено комплекс дій із медико-психологічної допомоги та психосоціальної підтримки в рамках проекту «Психічне здоров'я для України» [15]. Розроблено також «Пріоритетні багатосекторні заходи з психічного здоров'я та психосоціальної підтримки в Україні під час та після війни: оперативна дорожня карта» (2022) за підтримки ВООЗ та з ініціативи першої леді України Олени Зеленської [1].

Упродовж останніх років суттєво посилилась увага вітчизняних і зарубіжних дослідників до проблеми надання медико-фармацевтичної допомоги у сфері охорони психічного здоров'я, що засвідчує її актуальність. Так, Aburas Wejdan та M. Alshammari Thamir (2020) представили результати вивчення ролі фармацевта у наданні допомоги при надзвичайних станах і дистресових ситуаціях, що пов'язані, зокрема, з COVID-19. У результаті їхнього дослідження встановлено: при надзвичайних ситуаціях фармацевти надають фармацевтичну допомогу, беруть участь у профілактиці захворювань, здійснюють консультації щодо фармацевтичної опіки, забезпечують постачання необхідних лікарських засобів і медичних виробів в аптеки [16]. Питання щодо управління стресом на робочому місці фармацевта вивчають дослідники наукової команди Jacobs Sally, які на основі одержаних результатів розробили стратегію управління стресом для підтримки всього персоналу аптек [17].

У результаті наукового пошуку в наукометричних та науково-інформаційних базах виявили статтю P. J. Bjerkele, I. Skoglund, K. Does Holmgren, в якій наведено результати рандомізованого контрольованого дослідження впливу раннього виявлення стресу, що пов'язаний із роботою, на лікування пацієнтів під час надання первинної медико-санітарної допомоги. Вчені досліджували пацієнтів у стресовому стані, які зверталися в аптечні заклади по первинну допомогу. Пацієнтам пропонували заповнити опитувальник (WSQ) з обов'язковим зворотним зв'язком. Тим, кому була необхідна допомога, рекомендовано звернутися до лікаря первинної ланки для консультації та отримання рецепта на лікарські засоби. Аналіз відпуску з аптек лікарських засобів, призначених лікарями первинної ланки, показав зменшення поліпрогмазії, кількості побічних реакцій і наслідків взаємодії лікарських засобів [18].

Питання щодо впливу фармацевтичної допомоги, орієнтованої на психічне здоров'я пацієнта, вивчали австралійські вчені S. S. McMillan, F. Kelly, H. Laetitia Hattingh et al. Автори встановили: фармацевти, які отримали певні навички з надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із тривожними та депресивними станами, покращили результати взаємодії зі споживачами внаслідок реалізації індивідуального підходу. Його позитивно оцінюють і фахівці фармацевтичної галузі, й пацієнти, які потребують спеціалізованої допомоги [19].

Потенційні можливості фармацевтів у підтримці пацієнтів із депресією вивчали болгарські вчені M. Kamusheva, D. Ignatova, A. Golda et al. У результаті дослідження виявлено провідну роль взаємодії фармацевта зі споживачем ЛЗ: невчасне приймання ліків; ризику, що виникають у разі «раптового переривання фармакотерапії без консультації лікаря»; фармаконагляд. Дослідники розробили та впроваджують рекомендації для фармацевтів щодо підтримки пацієнтів у сфері охорони психічного здоров'я [20].

Йорданські дослідники A. Akour, S. Halloush, M. Nusair et al. за допомогою опитувальника дослідили вплив фахівців фармацевтичної галузі на пацієнтів, які потребували допомоги у сфері психічного здоров'я. Автори акцентували на перешкодах, що виникли в процесі дослідження, зокрема на брак освіти з питань психічного здоров'я у фармацевтів (71,5 %), і надалі це спонукало до розкриття конфіденційних даних в аптеках (53,9 %). У результаті дослідження запропоновано провести спеціалізовану підготовку для фармацевтів, пов'язану з питаннями психічного здоров'я [21].

Проаналізували також дисертації вітчизняних учених у галузі знань за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судової фармації» за останні 20 років, що розміщені в базі даних Національного репозиторія академічних текстів (НРАТ) за ключовими словами: психічне здоров'я, надзвичайний стан, психологічне здоров'я, психоемоційний стан [22]. Наведемо результати пошуку за такими ключовими словами, як фармацевтична допомога та фармацевтична

опіка, станом на 16.07.2023 р. Так, у базі даних НРАТ знайдено 20 документів (дисертацій) і 4 звіти про виконання науково-дослідної роботи у сфері наукової і науково-технічної діяльності. Ознайомлення з результатами цих досліджень дало підстави зробити висновок, що в жодній науковій темі не висвітлено проблеми надання фармацевтичної допомоги пацієнтам для поліпшення психічного здоров'я.

Фармацевтичне забезпечення ЛЗ пацієнтів із розладами психіки і поведінки дослідили А. Немченко, А. Ляденко, О. Немченко та ін. За результатами анкетування лікарів та фармацевтів учені з'ясували, що такі пацієнти по допомогу звертаються насамперед до лікарів вторинної ланки без консультації лікаря первинної ланки (лікаря сімейної медицини) [23]. Інші українські науковці, зокрема О. Ткачова, Л. Яковлева та ін., досліджують питання щодо споживання в Україні антидепресантів. На основі порівняльного аналізу споживання антидепресантів в Україні, Естонії та Норвегії, а також за результатами ABC/DDD аналізу вчені довели, що споживання антидепресантів в Україні порівняно з таким в Естонії та Норвегії є нижчим: в 12,2–13,6 і 18,2–21,6 рази відповідно. Науковці зробили висновок, що українські пацієнти не завжди звертаються по медичну допомогу до лікарів та не отримують відповідну фармакотерапію [24]. Тому можна припустити, що пацієнти не обізнані про порядок отримання допомоги з проблем психічного здоров'я.

Пошук дисертацій за останні 20 років у базах даних НРАТ, Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського, репозиторіїв закладів вищої медико-фармацевтичної освіти продовжили за ключовим словосполученням «психічне здоров'я». Аналіз тем дисертацій щодо охорони психічного здоров'я показав хвилеподібний прояв наукового інтересу до психічного здоров'я у вчених різних спеціальностей (рис. 1).

Наступні дослідження спрямовані на пошук наукових даних за останні п'ять років у наукометричних міжнародних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane library тощо за ключовими словами: mental disorders (психічні порушення), mental health (психічне здоров'я), pharmacy (фармація), mental health care (охорона психічного здоров'я). Вивчення наукових праць із фармацевтичної допомоги пацієнтам із розладами психічного здоров'я в наукометричних базах дало підстави зробити висновок щодо зацікавленості вчених різних країн світу темою інтеграції фармацевтичної спільноти у сферу охорони психічного здоров'я та виконання фармацевтами ролей, визначених стандартами Належної аптечної практики (рис. 3) [5]. У пошуковій базі PubMed за останні п'ять років індексується майже 5000 наукових публікацій (оглядів, клінічних досліджень тощо), а сайт Кокранівського товариства у результаті пошуку за ключовими словами mental health (психічне здоров'я), pharmacy (фармація) пропонує для вивчення 130 клінічних досліджень, 57 із них – за останні п'ять років на базі аптечних закладів [25].

Для аналізу наукових праць, індексованих у наукометричній базі Web of Science, застосували програму візуа-

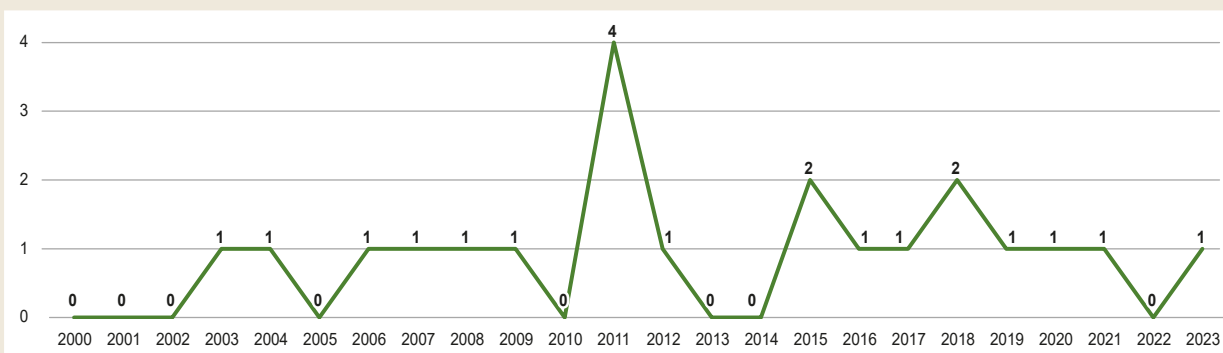


Рис. 1. Динаміка захисту дисертацій із питань психічного здоров'я в Україні за період 2000–2023 рр.

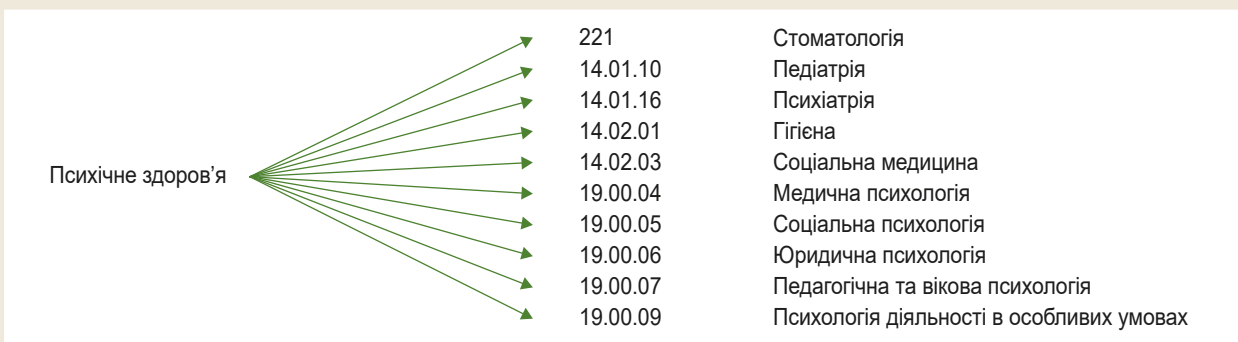


Рис. 2. Результати аналізу дослідницького інтересу вчених різних наукових спеціальностей до вивчення проблем психічного здоров'я.

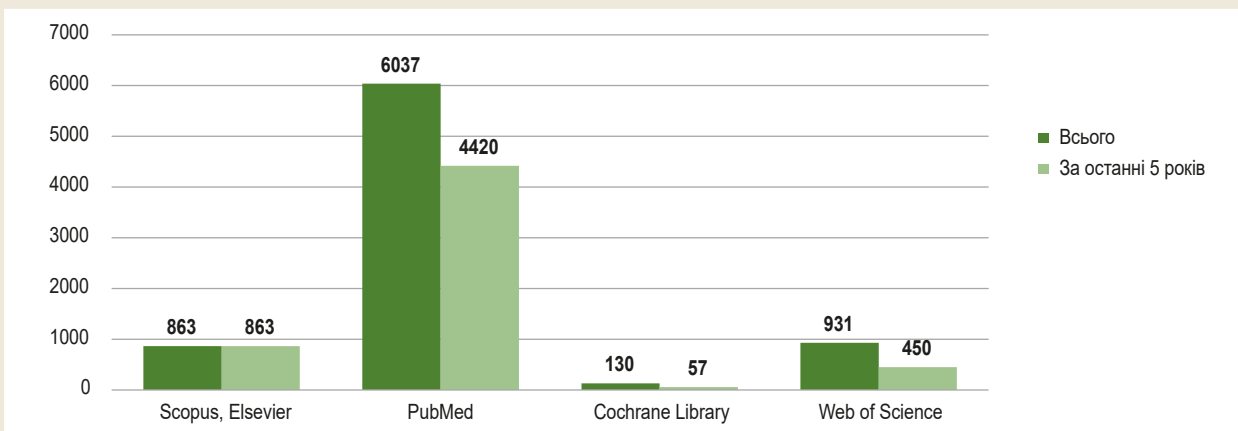


Рис. 3. Кількість наукових праць у наукометричних базах даних Scopus, Elsevier, PubMed, Cochrane library, Web of Science.

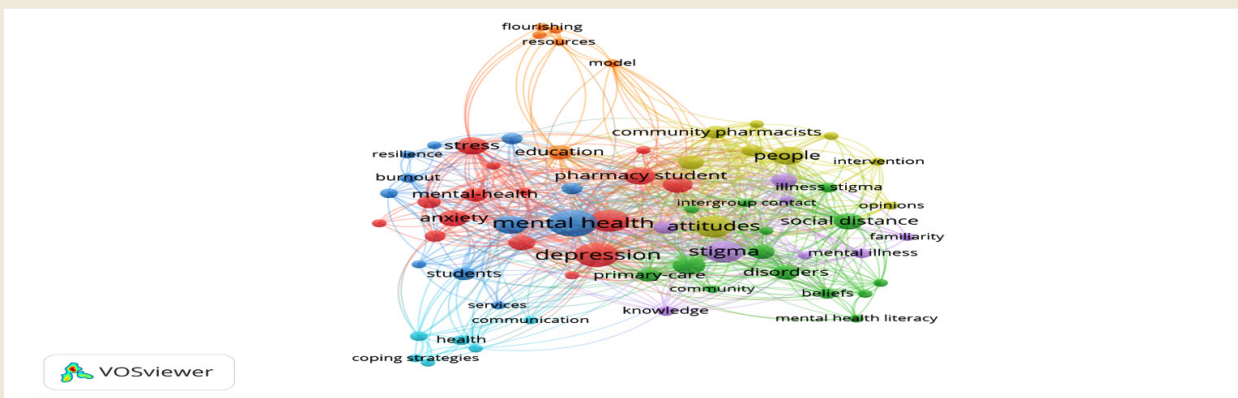


Рис. 4. Кластерні мережі інформаційного потоку наукових праць за ключовими словами mental health і pharmacy.

лізації патернів і трендів наукової літератури VOSviewer. Це дало змогу надалі визначити останні тренди у наукових досліджень в окремі кластери охорони психічного здоров'я. Пошук здійснили за ключовими словами mental health (психічне здоров'я), pharmacy (фармація), він охоплював публікації період за останні п'ять років (рис. 4).

Метод аналізу баз даних передбачає кластеризацію інформаційної мережі та маркування кластерів термінами із назв, анотацій, ключових слів. Як бачимо, програма виявила до ста термінів. На рис. 4 наведено дев'ять понять: mental health (психічне здоров'я), depression (депресія), stigma (негативний стереотип), attitudes (ставлення), stress (стрес), pharmacy student (студент фармацевтичного факультету), community pharmacists (фармацевти аптек зі спеціалізацією «загальна фармація»), anxiety (тривога), education (освіта), що характеризують наукові тенденції.

Змістову складову окремого напрямку дослідження слід тлумачити за сукупністю термінів, якими позначається окремий кластер. Наприклад, термін community pharmacists (фармацевти аптек із спеціалізацією «загальна фармація») маркується поняттями intervention (втручання), people (люди), pharmacy student (студент фармацевтичного факультету), model (модель), illness stigma (негативний стереотип хвороби). Науковий кластер pharmacy student (студент фармацевтичного факультету) маркується поняттями education (освіта), mental health (психічне здоров'я), anxiety (тривога), intergroup contact (міжгруповий контакт), attitudes (ставлення). Відповідно, науковий кластер mental health (психічне здоров'я) характеризується поняттями depression (депресія), stigma (негативний стереотип), attitudes (ставлення), stress (стрес), pharmacy student (студент фармацевтичного факультету), community pharmacists (фармацевти аптек зі спеціалізацією «загальна фармація»), anxiety (тривога), education (освіта).

На рис. 4 бачимо також різні розміри кластерів, а кольори, якими вони марковані, вказують на останні наукові тренди. Так, синім і червоним кольорами позначено досліджувані кластери, а жовтим – публікації за останній рік, тобто окреслено вектор нових (можливих) трендів. Наголосимо, що всі кластери майже об'єднані та не виділяються в окремі напрями.

Отже, останніми трендами з розвитку психічного здоров'я є надання медико-фармацевтичної допомоги та фармацевтичне забезпечення ЛЗ, що застосовують при виникненні відчуття тривоги, під час стресу, депресії; надання фармацевтами позитивного підкріплення пацієнтів; моделювання освіти для студентів фармацевтичних факультетів, моделювання післядипломної освіти для фармацевтів; підготовка до стійкості, стресів, вигорання фармацевтичного персоналу.

## Висновки

1. У результаті аналізу міжнародних і вітчизняних стратегій, концепцій, наукових праць встановили, що ініціатива з розвитку охорони психічного здоров'я у фармації ґрунтується на засадах нової фармації: роз-

ширенні в професійній діяльності фармацевтів ролей за стандартами Належної аптечної практики; формуванні та розвитку знань, практичних навичок і компетентностей у викладачів і студентів медичних, фармацевтичних вищих навчальних закладів.

2. На підставі аналізу документів, схвалених на міжнародному рівні, зробили висновок: розвиток охорони психічного здоров'я в Україні потребує розроблення та ухвалення державної політики щодо програми дій із подолання прогалів у сфері охорони психічного здоров'я (mhGAP), зокрема фармації.

3. Визначили основні сучасні тренди розвитку підготовки здобувачів фармацевтичної освіти з охорони психічного здоров'я: моделювання магістерських програм для студентів фармацевтичних факультетів і післядипломної освіти для фармацевтів; підготовка фармацевтичного персоналу аптек до протистояння стресам, професійному вигоранню, надання відповідної допомоги пацієнтам і самопомоги.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні особливостей, розробці та впровадженні передових практик з охорони психічного здоров'я у вітчизняну фармацевтичну практику відповідно до стандартів GPP.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Білоусова Н. А., канд. пед. наук, асистент каф. фармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6732-426X

Кабачна А. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-5809-5298

## Information about authors:

Bilousova N. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Kabachna A. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

## References

1. World Health Organization. (2022). Priorityetni bahatosekturni zakhody z psyhichnoho zdorovia ta psyhosotsialnoi pidtrymky v Ukraini pid chas ta pislia viiny: operatyvna dorozhnia karta [Priority multisectoral interventions for mental health and psychosocial support in Ukraine during and after the war: an operational road map]. [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/mhps\\_framework\\_ukraine\\_ukr.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/mhps_framework_ukraine_ukr.pdf)
2. World Health Organization. (2020). Kerivnytstvo mhGAP: dia vedenia psyhichnykh, nevrolohichnykh rozladiv i rozladiv, poviazanykh zi vzhyvanniam psykhooaktyvnykh rechovyn, u nespetsializovanykh zakladakh okhorony zdorovia, versia 2 [mhGAP guideline: for the management of psychiatric, neurological and substance use disorders in non-specialist health care settings, version 2.0]. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334239>
3. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2022, December 27). *Deiaki pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleння u 2023 rotsi* [Some issues of implementation of the program of state guarantees of medical care of the population in 2023 (No. 1464)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-n#Text>

4. Ministry of Health of Ukraine. (2022, January 5). *Pro zatverdzhennia protokoliv farmatsevtva* [On approval of pharmacist protocols (No. 7)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22#Text>
5. Ministry of Health of Ukraine. (2011, January 1). *Nalezzhna aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh (Spilna nastanova MFF/VOOZ z NAP)* [Proper Pharmacy Practice: Quality Standards of Pharmacy Services]. [https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/897\\_009#n2](https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/897_009#n2)
6. World Health Organization. (2022, 17 June). Mental health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
7. World Health Organization. (2022, June 16). World mental health report: transforming mental health for all. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/356119>
8. Swati Rana (2022, 7 July). FIP encourages pharmacists to expand roles in «much needed» mental health services. Pharmacy Business. <https://www.pharmacy.biz/news/fip-encourages-pharmacists-to-expand-roles-in-much-needed-mental-health-services/>
9. The Pharmacy Guild of Australia. (2010). Community Pharmacy Roadmap Program Development Template. Retrieved Jul 18, 2023, from [https://www.guild.org.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0021/5493/mental-illness-services.pdf](https://www.guild.org.au/_data/assets/pdf_file/0021/5493/mental-illness-services.pdf)
10. Royal Pharmaceutical Society. (2022, October 16). The Role of Pharmacy in Mental Health wellbeing. Retrieved Jul 18, 2023, from <https://www.rpharms.com/recognition/all-our-campaigns/policy-a-z/the-role-of-pharmacy-in-mental-health-and-wellbeing>
11. National Community Pharmacists Association. (n.d.). Mental Health First Aid. <https://ncpa.org/mental-health-first-aid>
12. European Commission. (2023). Mental Health. A comprehensive approach to Mental Health. [https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/mental-health\\_en](https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/mental-health_en)
13. Council of Europe. (2020, March 11). Resolution CM/Res (2020)3 on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and Health services. <https://rm.coe.int/09000016809cdf26>
14. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2017, December 27). Pro skhvalennia Kontseptsii rozvytku okhorony psykhychnoho zdorovia v Ukraini na period do 2030 roku (No. 1018-r) [On the approval of the Concept of Mental Health Care Development in Ukraine for the period until 2030 (No. 1018-r)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1018-2017-p#Text>
15. MH4U. (n.d.). Mental Health for Ukraine. <https://www.mh4u.in.ua/about/>
16. Aburas, W., & Alshammari, T. M. (2020). Pharmacists' roles in emergency and disasters: COVID-19 as an example. Saudi pharmaceutical journal : SPJ, 28(12), 1797-1816. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.11.006>
17. Jacobs, S., Johnson, S., & Hassell, K. (2018). Managing workplace stress in community pharmacy organisations: lessons from a review of the wider stress management and prevention literature. The International journal of pharmacy practice, 26(1), 28-38. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12360>
18. Bjerkeli, P. J., Skoglund, I., & Holmgren, K. (2020). Does early identification of high work related stress affect pharmacological treatment of primary care patients? – analysis of Swedish pharmacy dispensing data in a randomised control study. BMC family practice, 21(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01140-x>
19. McMillan, S. S., Kelly, F., Hattingh, H. L., Fowler, J. L., Mihala, G., & Wheeler, A. J. (2018). The impact of a person-centred community pharmacy mental health medication support service on consumer outcomes. Journal of mental health, 27(2), 164-173. <https://doi.org/10.1080/09638237.2017.1340618>
20. Kamusheva, M., Ignatova, D., Golda, A., & Skowron, A. (2020). The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression – A Literature-Based Point of View. Integrated pharmacy research & practice, 9, 49-63. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S239672>
21. Akour, A., Halloush, S., Nusair, M. B., Barakat, M., Abdulla, F., & Al Momani, M. (2022). Gaps in pharmaceutical care for patients with mental health issues: A cross-sectional study. International journal of clinical pharmacy, 44(4), 904-913. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01391-x>
22. UkrINTEI (2023). Natsionalnyi repozytarii akademichnykh tekstiv [National repository of academic texts]. Retrieved Jul 18, 2023, from [https://nrat.ukrintei.ua/searchdb/?\\_token=JsmsLfg1niuTYfbBd59M-Wi3bwtQokY11Mdhe2LnK&typeSearch=okd&authorSearch=&specialistSearch=15.00.01&temaSearch2=&textSearch=&dateFromSearch=2013-01-01&dateToSearch=2023-07-16&registrationNumberSearch=&sortOrder=registration\\_date&sortDir=desc&tab=big](https://nrat.ukrintei.ua/searchdb/?_token=JsmsLfg1niuTYfbBd59M-Wi3bwtQokY11Mdhe2LnK&typeSearch=okd&authorSearch=&specialistSearch=15.00.01&temaSearch2=&textSearch=&dateFromSearch=2013-01-01&dateToSearch=2023-07-16&registrationNumberSearch=&sortOrder=registration_date&sortDir=desc&tab=big)
23. Nemchenko, A. S., Liadenko, A. V., Nemchenko, O. A., & Lebed, S. O. (2023). Assessment of the availability of medicines for patients with mental and behavioral disorders based on the results of a survey of doctors and pharmacists in Ukraine. ScienceRise: Pharmaceutical Science, (3), 16-22. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.281222>
24. Tkachova, O., Iakovlieva, L., Gerasymova, O., Butko, Y., & Kovalenko, L. (2023). Comparative analysis of the consumption of antidepressants in Ukraine, Estonia and Norway. ScienceRise: Pharmaceutical Science, (3), 23-30. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.281833>
25. John Wiley & Sons, Inc. (2023). Cochrane Library. Retrieved Jul 18, 2023, from <https://www.cochranelibrary.com/search>