



Substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl)-carboxylic(sulfonic) acids: synthesis, antimicrobial and growth-regulating activity

O. V. Kholodniak^{A,D}, V. V. Stavytskyi^{A,C}, S. I. Kovalenko^{E,F}

Zaporizhzhia State Medical 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

Acylisothiocyanates are a promising class of organic compounds that are present in the plant world and can be used in the synthesis of disubstituted thioureas and various heterocycles. These derivatives are characterized by growth-regulating, antibacterial, fungicidal, cytotoxicity, and other activities. Modification of acylisothiocyanates by fragments of substituted aminoarylcarboxylic (sulfo) acids is promising, as some of them (anthranilic, *p*-aminobenzoic acids) are precursors for the auxins and other natural compounds synthesis. Their combined activity is also an important aspect. Namely the simultaneous manifestation of both fungicidal and restrictive activity. Based on this, the synthesis of new substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl)-carboxylic (sulfonic) acids is relevant as promising regulators of plant growth with antibacterial activity.

The aim of this work is to search for effective compounds with growth-regulating and antimicrobial activity among substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl)-carboxylic (sulfonic) acids.

Materials and methods. Methods of organic synthesis, physical and physical-chemical methods of analysis of organic compounds (IR, NMR ¹H-spectroscopy, chromato-mass spectrometry, elemental analysis). Antimicrobial activity studies were performed on standard strains of bacteria and fungi (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *C. albicans* ATCC 885-653). The effect of synthesized compounds on growth rates was evaluated on wheat (variety Grom).

Results. An “*in situ*” method for the synthesis of substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl)-carboxylic (sulfonic) acids was proposed. It was shown that the latter could be easily synthesized by the sequential interaction of cyclopropanecarbonyl chloride, ammonium isothiocyanate, and aminoaryl-(benzyl)-carboxylic, sulfanilic acids or sulfamide. Data of ¹H NMR spectra showed the peculiarities of the structure of the synthesized compounds, namely the presence of singlet signals of protons of urea, thioamide and carboxyl groups, multiple signals of methine and methylene protons of cyclopropane fragment. It was found that the synthesized compounds showed moderate antimicrobial activity against *S. aureus* and *P. aeruginosa* (MIC 50 µg/ml, MBC 100 µg/ml) and significant antifungal activity against *C. albicans* (MIC 25–50 µg/ml, MFC 25–50 µg/ml). A number of compounds were identified as effective regulators of wheat growth and exceed the natural analogue – heteroauxin (3-indolylacetic acid) in terms of auxin-like activity.

Conclusions. A one-step method for the synthesis of substituted (cyclopropanecarbonylthioureido)aryl-(benzyl)-carboxylic (sulfonic) acids was developed. The physical-chemical properties of the synthesized compounds were studied using a set of methods (IR, ¹H NMR spectroscopy, chromato-mass spectrometry, elemental analysis) and the features of the structure were discussed. The synthesized compounds reveal moderate antimicrobial, high antifungal activity, and growth-promoting activity.

Key words: synthesis, disubstituted thioureas, aminoaryl-(benzyl)-carboxylic acids, sulfanilic acid and its amide, antimicrobial activity, growth-regulating activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 4–11

Заміщені (циклоалкілкарбонілтіуреїдо)арил-(бензил)-карбоніві (сульфонові) кислоти: синтез, антимікробна та рiстрегулююча активнiсть

О. В. Холодняк, В. В. Ставицький, С. І. Коваленко

Ацилізотіоціанати – перспективний клас органічних сполук, який представлений у рослинному світі та може бути використаний у синтезі дизаміщених тіосечовин і різних гетероциклів. Для цих похідних характерні рiстрегулююча, антибактеріальна, фунгіцидна, цитотоксична та інші види активності. Модифікація ацилізотіоціанатів фрагментами заміщених аміноарилкарбонівих (сульфо)

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226726>

UDC 547.269.6.057:615.28.015
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226726](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226726)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 4–11

Key words: synthesis, disubstituted thioureas, aminoaryl-(benzyl)-carboxylic acids, sulfanilic acid and its amide, antimicrobial activity, growth-regulating activity.

*E-mail: alena.holodniak@gmail.com

Received: 29.09.2020 // Revised: 20.10.2020 // Accepted: 02.11.2020

кислот перспективна, оскільки деякі з них (антранілова, *l*-амінобензойна кислоти) є попередниками синтезу ауксинів та інших природних сполук. Важливий аспект – їхня комбінована дія, як-от одночасний прояв фунгіцидної та ріст-регулювальної активності. Отже, актуальним є синтез нових заміщених (циклоалкілкарбонілтїоуреїдо)арил-(бензил-)карбонових (сульфононих) кислот як перспективних регуляторів росту рослин з антибактеріальною активністю.

Мета роботи – пошук ефективних сполук із рістрегулюючою та протимікробною активністю серед заміщених (циклоалкілкарбонілтїоуреїдо)арил-(бензил-)карбонових (сульфононих) кислот.

Матеріали та методи. Використали методики органічного синтезу, фізичні й фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ІЧ-, ЯМР ¹H-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз). Дослідження на протимікробну активність виконали на стандартних штаммах бактерій і грибів (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *C. albicans* ATCC 885-653). Вплив синтезованих сполук на показники росту оцінювали на пшениці (сорт Гром).

Результати. Запропоновано *in situ* метод формування заміщених (циклоалкілкарбонілтїоуреїдо)арил-(бензил-)карбонових (сульфононих) кислот. Показано, що останні легко формуються послідовною взаємодією циклопропанкарбоніл хлориду, амонію ізотїоціанату та аміноарил-(бензил-)карбонових, сульфанїлової кислот або сульфамїду. Дані ¹H ЯМР-спектрів показали особливості будови синтезованих сполук: наявність синглетних сигналів протонів карбамїдної, тїоамїдної та карбоксильної груп, мультиплетних сигналів метинового та метиленових протонів циклопропанового фрагмента. Встановили, що синтезовані сполуки характеризуються помірною антимікробною активністю щодо *S. aureus* і *P. aeruginosa* (МІК 50 мкг/мл, МБК 100 мкг/мл), чималою протигрибковою активністю проти *C. albicans* (МІК 25–50 мкг/мл, МФК 25–50 мкг/мл). Виявили ряд сполук, що є ефективними регуляторами росту пшениці, за ауксиноподїбною дією перевершують природний аналог гетероауксин (3-їндолїлоцтову кислоту).

Висновки. Розробили одностадїйний метод синтезу заміщених (циклопропанкарбонілтїоуреїдо)арил-(бензил-)карбонових(сульфононих) кислот. Дослідили фізико-хімічні властивості синтезованих сполук, використавши комплекс методів (ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз), виявили особливості їхньої будови. Синтезовані сполуки мають помірну антимікробну, високу протигрибкову активність і рістстимулюючу активність.

Ключові слова: синтез, дизаміщені тїосечовини, аміноарил-(бензил-)карбонів кислоти, сульфанїлова кислота та її амїди, протимікробна активність, рістрегулююча активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 4–11

Замещенные (циклоалкилкарбонилтиоуреидо)арил(бензил-)карбоновые (сульфоновые) кислоты: синтез, антимикробная и рострегулирующая активность

Е. В. Холодняк, В. В. Ставицкий, С. И. Коваленко

Ацилизотиоцианаты – перспективный класс органических соединений, представленный в растительном мире, может быть использован в синтезе дизамещенных тиомочевин и различных гетероциклов. Для этих производных характерны рострегулирующая, антибактериальная, фунгицидная, цитотоксическая и другие виды активности. Модификация ацилизотиоцианатов фрагментами замещенных аминокислот (сульфо) кислот перспективна, так как некоторые из них (антраниловая, *l*-аминобензойная кислоты) – предшественники синтеза ауксина и других природных соединений. Важный аспект – их комбинированное действие, а именно одновременное проявление фунгицидной и рострегулирующей активности. Исходя из этого, актуальным является синтез новых замещенных (циклоалкилкарбонилтиоуреидо)арил-(бензил-)карбоновых (сульфононых) кислот как перспективных регуляторов роста растений с антибактериальной активностью.

Цель работы – поиск эффективных соединений с рострегулирующей и противомикробной активностью среди замещенных (циклоалкилкарбонилтиоуреидо)арил-(бензил-)карбоновых (сульфононых) кислот.

Материалы и методы. Используются методики органического синтеза, физические и физико-химические методы анализа органических соединений (ИК, ЯМР ¹H-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ). Исследования противомикробной активности проведены на стандартных штаммах бактерий и грибов (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *C. albicans* ATCC 885-653). Влияние синтезированных соединений на показатели роста оценивали на пшенице (сорт Гром).

Результаты. Предложен *in situ* метод формирования замещенных (циклоалкилкарбонилтиоуреидо)арил-(бензил-)карбоновых(сульфононых) кислот. Показано, что последние легко формируются последовательным взаимодействием циклопропанкарбонил хлорида, аммония изотиоцианата и аминокислот (бензил-)карбоновых, сульфаниловой кислот или сульфамидом. Данные ¹H ЯМР-спектров показали особенности строения синтезированных соединений, а именно наличие синглетных сигналов протонов карбамидной, тїоамїдної та карбоксильної груп, мультиплетних сигналів метинового та метиленових протонів циклопропанового фрагмента. Установлено, що синтезовані сполуки проявляють умеренну антимікробну активність в отношении *S. aureus* і *P. aeruginosa* (МІК 50 мкг/мл, МБК 100 мкг/мл) и значительную протигрибковую активность в отношении *C. albicans* (МІК 25–50 мкг/мл, МФК 25–50 мкг/мл). Установлен ряд соединений, эффективных регуляторов роста пшеницы, по ауксиноподобному действию превышающие природный аналог гетероауксин (3-индолилуксусную кислоту).

Выводы. Разработан одностадийный метод синтеза замещенных (циклопропанкарбонилтиоуреидо)арил-(бензил-)карбоновых (сульфононых) кислот. Исследованы физико-химические свойства синтезированных соединений с использованием комплекса методов (ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ) и отмечены особенности строения. Показано, что синтезированные соединения проявляют умеренную антимикробную, высокую протигрибковую и ростстимулирующую активности.

Ключевые слова: синтез, дизамещенные тиомочевини, аминокислоты (бензил-)карбоновые кислоты, сульфаниловая кислота и ее амиды, противомикробная активность, рострегулирующая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 4–11

Common plant growth regulators are auxins, gibberellins, cytokinins, brassinosteroids, etc. [1–3]. In addition to phytohormones, plants also produce secondary metabolic products, which also are growth regulators (flavonoids, amino acids, lipids, carboxylic acids, alkaloids, unsaturated lactones, terpenoids, etc.) [4]. However, the use of substances with direct hormonal activity is likely to give way to the use of chemical agents. The latter should modify the metabolism or transport of plant hormones [5]. This approach is advantageous because it increases yields, and synthetic growth regulators are more metabolically stable and cheaper than those with direct hormonal activity. Among the synthetic growth regulators, today are analogues of auxins and cytokinins; antiauxins and cytokinin antagonists; inhibitors of auxin transport and gibberellin biosynthesis; substances that emit ethylene or promote its biosynthesis in plants [3].

Aryl and aryloxyaliphatic acids, onium salts, heterocyclic compounds, etc. are of practical importance among synthetic plant growth regulators. Thus, 3-indolylbutyric, 3-indolyl- and *N*-naphthylacetic acids, chlormequat, mepiquat, 2,6-dimethylpyridine *N*-oxide, dimethyl sulfoxide, etc. are used to improve plant growth. Such compounds are used for growth retardation: onium compounds (chlormequat chloride, bromholin bromide, iodolin iodide, etc.), maleic and succinic acid hydrazides, 1,2,4-triazole derivatives (paclobutrazol, uniconazole, etc.), ethylene producers (dextrel hydrel, ectdrel and ether), dichloroisobutyrate (sodium dichloroisobutyrate), etc. It should be noted that these retardants are not universal, not all of them are able to inhibit all forms of growth (for example, rooting cuttings and distortion of coleoptiles), don't show a strong effect compared to phytohormones, are toxic, difficult to metabolize and accumulate in plants. Therefore, the development of new effective environmentally friendly plant growth regulators based on low molecular weight compounds is of great theoretical and practical interest. Their combined activity is also an important aspect. Namely the simultaneous manifestation of both fungicidal and restrictive activity.

Acylisothiocyanates are interesting objects in terms of antimicrobial and growth-regulating agents. Firstly, they are low-toxic compounds, widely represented in the plant world (plants of the cruciferous family) [6,7]. Secondly, the chemistry of cycloalkane carbonylisocyanates is diverse and can be used in the synthesis of functionalized acylthioureas and acylthiosemicarbazides [8–12], as well as various heterocycles [13] which are characterized by growth-regulating, antibacterial, fungicidal and cytotoxicity activity. Thirdly, the modification of acyl isothiocyanates by fragments of substituted aminoarylcarboxylic (sulfo) acids is promising, as some of them (anthranilic, *p*-aminobenzoic acids) are important precursors of the synthesis of auxins and other natural compounds [14,15].

Aim

Therefore, the aim of the study is to search of effective compounds with growth-regulating and antimicrobial activity

among substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl)-carboxylic (sulfonic) acids.

Materials and methods

Cyclopropanecarbonyl chloride (**1.1**) was synthesized by known method [16]. Other starting materials and solvents were obtained from commercially available sources and were used without additional purification.

Melting points were determined in open capillary tubes in a 'Mettler Toledo MP 50' apparatus and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N, S) were performed using the ELEMENTAR vario EL cube analyzer (USA). Analyses were indicated by the symbols of the elements or functions within ± 0.3 % of the theoretical values. IR spectra ($4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$) were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker Bioscience, Germany) using a module for measuring attenuated total reflection (ATR). ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded on a Varian-Mercury 400 spectrometer (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) with TMS as internal standard in DMSO- d_6 solution. LC-MS were recorded using chromatography/mass spectrometric system which consists of high-performance liquid chromatography Agilent 1100 Series (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with diode-matrix and mass-selective detector Agilent LC/MSD SL (atmospheric pressure chemical ionization – APCI).

Antimicrobial test. The sensitivity of the microorganisms to the synthesized compounds was evaluated according to the described methods [17]. The assay was conducted on Mueller–Hinton agar by two-fold serial dilution of the compound in 1 ml. After that, 0.1 ml of microbial seeding (106 cells/ml) was added. Minimal inhibit concentration of the compound was determined by the absence of visual growth in the test tube with a minimal concentration of the substance, minimal bactericide/fungicide concentration was determined by the absence of growth on agar medium after inoculation of the microorganism from the transparent test-tubes. DMSO was used as a solvent, initial solution concentration was 1 mg/ml. For preliminary screening, the mentioned ahead standard test cultures were used: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *C. albicans* ATCC 885-653 standard test cultures. All test strains were received from bacteriological laboratory in Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine. Nitrofurazone and Ketoconazole were used as reference compounds with proved antibacterial/antifungal activity. Additional quality control of the culture media and solvents was conducted by commonly used methods [17].

Influence of synthesized compounds on growth rates. The effect of synthesized compounds on growth rates was assessed on wheat (variety Grom) at the laboratory of the State Enterprise "State Center for Certification and Examination of Agricultural Products" (Zaporizhzhia) by a known method [18]. The concentration of aqueous solutions of "Heteroauxin" (3-indolylacetic acid) and test compounds was 0.00002 %. To achieve that concentration a 0.2 g of substances was

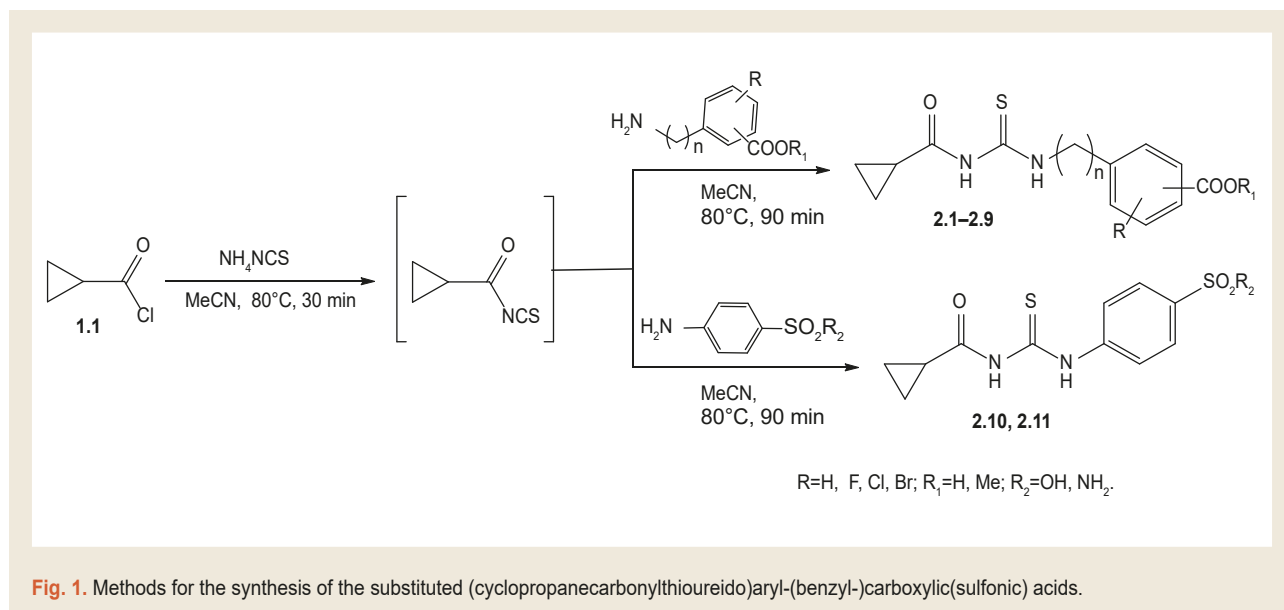


Fig. 1. Methods for the synthesis of the substituted (cyclopropanecarbonylthioureido)aryl-(benzyl-)carboxylic(sulfonic) acids.

emulsified in 1 ml of Twin-80 and adjusted with water to 1 l. Then from the resulting solution, 1 ml was taken and again adjusted with water to 1 l. Irrigation with a solution of test substances was performed every other day, the rate of water consumption – 40 ml per Petri dish. Control seeds were watered with water and an emulsifier. Grain germination on days 4 and 8, the total number and length of roots, total mass of aboveground part (considering the weight of the grain) were evaluated during liquidation of the experiment.

Results

The synthesis of the original cyclopropanecarbonyl isothiocyanate was carried out according to a known synthetic approach, which included the interaction of cyclopropanecarbonyl chloride (**1.1**) with ammonium isothiocyanate (acetonitrile medium) (Fig. 1) [12]. Cyclopropanecarbonyl isothiocyanate without isolation from the reaction medium (*in situ* method) regioselectively and easily has attached aminoaryl-(benzyl-)carboxylic acids, 4-aminobenzenesulfonic acid, and its amide. This was produced individual compounds **2.1–2.11** with satisfactory yields (48–74 %).

The structure and individuality of compounds **2** were proved using elemental analysis, chromatography-mass, IR and ¹H NMR spectra.

Experimental section

The general method for the synthesis of the substituted (cyclopropanecarbonylthioureido)aryl-(benzyl-)carboxylic(sulfonic) acids (2.1–2.11). To a solution of corresponding 1.04 g (0.01 mol) cyclopropanecarbonyl chloride (**1.1**) in 20 mL of acetonitrile 0.76 g (0.01 mol) of ammonium isothiocyanate was added and stirred at 80 °C for 30 min. The mixture was cooled down to r.t. and 0.01 mol of corresponding aminoaryl(carboxylic)sulfonic acids was added and stirred at 80 °C for 90 min. The solution was cooled down, poured into the water. The formed precipitate was filtrated, dried and recrystallized from ethanol.

4-((3-(Cyclopropanecarbonyl)thioureido)methyl)benzoic acid

(2.1). Yield: 48 %; Mp.: 218–225 °C; IR (cm⁻¹): 3772, 3763, 3713, 3693, 3679, 3663, 3631, 3591, 3571, 3531, 3415, 3284, 3012, 2924, 2892, 2558, 2370, 2348, 2272, 2083, 1928, 1874, 1851, 1834, 1804, 1785, 1754, 1738, 1722, 1685, 1658, 1627, 1612, 1579, 1563, 1536, 1502, 1483, 1463, 1428, 1407, 1346, 1321, 1291, 1233, 1215, 1181, 1148, 1127, 1101, 1065, 1042, 1019, 982, 941, 894, 879, 858, 823, 798, 781, 760, 738, 702, 673, 636, 625, 617; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H, -COOH), 11.44 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.05 (s, 1H, -C(O)NH-), 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.33 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ph H-2,6), 4.30 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, -CH₂), 2.53–2.42 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 0.91–0.79 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 279 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₃H₁₄N₂O₃S: C, 56.10; H, 5.07; N, 10.07; S, 11.52; Found: C, 54.59; H, 4.67; N, 10.69; S, 11.89.

2-(3-(Cyclopropanecarbonyl)thioureido)benzoic acid

(2.2). Yield: 59 %; Mp.: 158–161 °C; IR (cm⁻¹): 3955, 3906, 3888, 3870, 3835, 3844, 3824, 3807, 3753, 3715, 3693, 3678, 3653, 3632, 3591, 3571, 3472, 3186, 3004, 2924, 2543, 2369, 2348, 2277, 1874, 1851, 1835, 1804, 1785, 1755, 1738, 1722, 1688, 1641, 1630, 1607, 1581, 1530, 1503, 1484, 1468, 1444, 1422, 1390, 1312, 1284, 1244, 1169, 1148, 1102, 1087, 1068, 1031, 952, 928, 877, 855, 800, 776, 758, 745, 713, 698, 675, 659, 642, 627, 611; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.01 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.48 (s, 1H, -C(O)NH-), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ph H-6), 7.88 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph H-3), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ph H-5), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ph H-4), 2.14–2.06 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 0.90–0.81 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 265 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₂H₁₂N₂O₃S: C, 54.53; H, 4.58; N, 10.60; S, 12.13; Found: C, 54.60; H, 4.64; N, 10.69; S, 12.26.

2-(3-(Cyclopropanecarbonyl)thioureido)-6-fluorobenzoic acid

(2.3). Yield: 59 %; Mp.: 186–190 °C; IR (cm⁻¹): 3887, 3833, 3810, 3746, 3718, 3694, 3678, 3564, 3632, 3572, 3187, 3013, 2847, 2686, 2543, 2372, 2348, 2277, 1851, 1835, 1817,

1785, 1754, 1737, 1722, 1688, 1641, 1617, 1580, 1532, 1470, 1447, 1419, 1391, 1307, 1281, 1243, 1203, 1176, 1164, 1151, 1133, 1103, 1069, 1028, 942, 917, 899, 889, 831, 812, 781, 747, 709, 676, 660, 609; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.45 (s, 1H, -COOH), 12.67 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.67 (s, 1H, -C(O)NH-), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar H-3), 7.41 (td, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H, Ar H-5), 7.03 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, Ar H-4), 2.13–2.05 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 0.98–0.85 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 283 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₂H₁₁FN₂O₃S: C, 51.06; H, 3.93; F, 6.73; N, 9.92; S, 11.36; Found: C, 51.21; H, 4.03; N, 10.01; S, 11.46.

5-Chloro-2-(3-(cyclopropanecarbonyl)thioureido)benzoic acid (2.4). Yield: 52 %; Mp.: 172–175 °C; IR (cm⁻¹): 3660, 3632, 3622, 3611, 3591, 3571, 3473, 3414, 3358, 3184, 3006, 2858, 2624, 2483, 2371, 2347, 2258, 2117, 1974, 1928, 1900, 1874, 1852, 1834, 1817, 1803, 1785, 1765, 1754, 1738, 1722, 1690, 1679, 1658, 1641, 1630, 1599, 1573, 1547, 1513, 1502, 1478, 1468, 1441, 1412, 1385, 1321, 1298, 1282, 1241, 1201, 1163, 1146, 1113, 1062, 1027, 949, 926, 885, 868, 816, 789, 756, 732, 699, 675, 663, 617; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06–12.95 (br.s, Hz, 2H, -COOH, -C(S)NH-), 11.60 (s, 1H, -C(O)NH-), 8.25 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar H-3), 7.89–7.80 (m, 1H, Ar H-6), 7.49 (m, 1H, Ar H-4), 2.14–2.12 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 1.00–0.88 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 299 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₂H₁₁ClN₂O₃S: C, 48.25; H, 3.71; Cl, 11.87; N, 9.38; S, 10.73; Found: C, 48.33; H, 3.78; N, 9.42; S, 10.81.

3-(3-(Cyclopropanecarbonyl)thioureido)benzoic acid (2.5). Yield: 66 %; Mp.: 223–228 °C; IR (cm⁻¹): 3855, 3734, 3609, 3010, 2813, 2532, 2310, 1681, 1606, 1590, 1525, 1452, 1416, 1392, 1298, 1250, 1164, 1116, 1101, 1081, 1069, 1031, 1003, 942, 925, 913, 877, 817, 797, 766, 744, 726, 696, 676, 666, 636, 619; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.95 (s, 1H, -COOH), 11.73 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.33 (s, 1H, -C(O)NH-), 8.14 (s, 1H, Ph H-2), 7.85–7.74 (m, 2H, Ph H-4,6), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ph H-5), 2.14–2.05 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 1.00–0.86 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 265 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₂H₁₂N₂O₃S: C, 54.53; H, 4.58; N, 10.60; S, 12.13; Found: C, 54.58; H, 4.64; N, 10.66; S, 12.18.

4-Chloro-3-(3-(cyclopropanecarbonyl)thioureido)benzoic acid (2.6). Yield: 52 %; Mp.: 161–165 °C; IR (cm⁻¹): 3196, 3018, 1707, 1679, 1600, 1571, 1513, 1503, 1403, 1332, 1246, 1197, 1167, 1107, 920, 879, 821, 775, 751, 735, 701, 677; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.89 (s, 1H, -COOH), 11.74 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.04 (s, 1H, -C(O)NH-), 8.33 (s, 1H, Ar H-2), 7.83 (q, *J* = 8.7, 1H, Ar H-6), 7.57 (d, *J* = 8.7, 1H, Ar H-5), 2.43–2.38 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 1.00–0.88 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 299 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₂H₁₁ClN₂O₃S: C, 48.25; H, 3.71; Cl, 11.87; N, 9.38; S, 10.73; Found: C, 48.31; H, 3.78; N, 9.42; S, 10.78.

4-Bromo-3-(3-(cyclopropanecarbonyl)thioureido)benzoic acid (2.7). Yield: 51 %; Mp.: 163–166 °C; IR (cm⁻¹): 3191, 3012, 1694, 1527, 1417, 1243, 1169, 1097, 937, 823, 763, 716, 673; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.13 (s, 2H, -COOH, -C(S)NH-), 11.60 (s, 1H, -C(O)NH-), 8.53 (s, 1H, Ar H-2), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar H-6), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar

H-5), 2.14–2.05 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 0.98–0.80 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 342 [M+1], 345 [M+4]; Anal. Calcd. for C₁₂H₁₁BrN₂O₃S: C, 42.00; H, 3.23; Br, 23.28; N, 8.16; S, 9.34; Found: C, 42.09; H, 3.31; N, 8.23; S, 9.38.

4-(3-(Cyclopropanecarbonyl)thioureido)benzoic acid (2.8). Yield: 74 %; Mp.: 230–233 °C; IR (cm⁻¹): 3121 (n_{NH}), 3004, 2986, 1679, 1512, 1288, 1252, 1157, 860, 778, 742, 728, 694; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.92 (s, 1H, -COOH), 12.48 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.69 (s, 1H, -C(O)NH-), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph H-3,5), 2.10–2.06 (m, cyclopropyl H-1), 1.00–0.86 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 265 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₂H₁₂N₂O₃S: C, 54.53; H, 4.58; N, 10.60; S, 12.13; Found: C, 54.58; H, 4.62; N, 10.65; S, 12.19.

Dimethyl 2-(3-(cyclopropanecarbonyl)thioureido)terephthalate (2.9). Yield: 74 %; Mp.: 208–211 °C; IR (cm⁻¹): 3121, 3004, 2986, 1715, 1686, 1525, 1432, 1390, 1281, 1241, 1222, 1192, 1158, 1130, 1098, 1065, 949, 937, 883, 755, 709, 674, 613; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.71 (s, 1H, -C(O)NH-), 8.71 (s, 1H, Ar H-3), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar H-6), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar H-5), 5.75 (s, 6H, CH₃), 2.16–2.07 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 1.00–0.88 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 338 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₅H₁₆N₂O₅S: C, 53.56; H, 4.79; N, 8.33; S, 9.53; Found: C, 53.62; H, 4.84; N, 8.39; S, 9.61.

4-(3-(Cyclopropanecarbonyl)thioureido)benzenesulfonic acid (2.10). Yield: 98.9 %; Mp.: 239–242 °C; IR (cm⁻¹): 3590, 3510, 3488, 3415, 3393, 3357, 3121, 3012, 2966, 2927, 2799, 2624, 2512, 2482, 2372, 2345, 2259, 2171, 2044, 1971, 1927, 1899, 1874, 1851, 1835, 1818, 1803, 1785, 1777, 1765, 1754, 1738, 1722, 1709, 1690, 1677, 1658, 1641, 1630, 1589, 1563, 1547, 1528, 1512, 1501, 1480, 1462, 1441, 1401, 1391, 1327, 1308, 1165, 1123, 1034, 1008, 951, 927, 890, 859, 832, 788, 765, 735, 693, 671, 640, 625; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.66 (s, 1H, -C(O)NH-), 7.72–7.52 (m, 4H, Ph H-2,3,5,6), 2.13–2.10 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 1.04–0.70 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂N₂O₄S₂: C, 43.99; H, 4.03; N, 9.33; S, 21.35; Found: C, 44.09; H, 4.11; N, 9.39; S, 21.43.

N-((4-Sulfamoylphenyl)carbamothioyl)cyclopropanecarboxamide (2.11). Yield: 61.7 %; Mp.: 213–216 °C; IR (cm⁻¹): 3357, 3286, 3143, 3000, 1673, 1526, 1329, 1147, 767, 724, 687; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H, -C(S)NH-), 11.74 (s, 1H, -C(O)NH-), 7.84–7.75 (m, 4H, Ar H-2,3,5,6), 7.12 (s, 2H, -SO₂NH₂-), 2.15–2.05 (m, 1H, cyclopropyl H-1), 1.00–0.88 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 2_{ax}, 3_{eq}, 3_{ax}); LC-MS, *m/z* = 300 [M+1]; Anal. Calcd. for C₁₁H₁₃N₃O₃S₂: C, 44.13; H, 4.38; N, 14.04; S, 21.42; Found: C, 44.19; H, 4.41; N, 14.09; S, 21.49.

The results of the study of the antibacterial activity of the synthesized compounds and their effect on growth rates (germination, total number and length of roots, total weight of the aboveground part) are shown in *Tables 1* and *2*.

Table 1. The antimicrobial activity of disubstituted thiureas **2.1–2.11**

Compound	Strains							
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MFC, µg/ml
2.1	100	200	50	100	50	100	50	50
2.2	100	200	50	100	50	100	25	50
2.3	100	200	25	50	50	100	50	50
2.4	100	200	50	100	50	100	50	50
2.5	100	200	50	100	50	100	25	50
2.6	100	200	50	100	50	100	25	50
2.7	100	200	50	100	50	100	50	50
2.8	100	200	50	100	50	100	25	50
2.9	100	200	50	100	50	100	50	50
2.10	100	200	50	100	50	100	25	50
2.11	100	200	50	100	50	100	25	50
Nitrofurazone	1.50	–	6.25	–	6.25	–	–	–
Ketoconazole	–	–	–	–	–	–	25	50

Table 2. Influence of synthesized compounds on wheat growth rates (n = 10)

Compound	Grain germination, %		Total number of roots, pcs	Total length of roots, mm	Total mass of the aboveground part, g
	Day 4	Day 8			
Control	95	95	30	298	0.102 ± 0.008
2.1	95	95	30	421	0.118 ± 0.004
2.2	95	95.5	38	387	0.136 ± 0.004
2.3	94.5	96.5	33	325	0.115 ± 0.005
2.4	94	94	31	462	0.132 ± 0.005
2.5	94.5	94.5	36	367	0.128 ± 0.006
2.6	94	95	35	312	0.116 ± 0.005
2.7	96	96	40	410	0.137 ± 0.006
2.9	93.5	94	30	348	0.111 ± 0.002
2.10	91.5	92	38	331	0.118 ± 0.005
2.11	95	95	34	328	0.117 ± 0.005
IAAs	96	96	41	311	0.125 ± 0.004

Discussion

Synthesized compounds (**2.1–2.11**) were white or light-yellow crystalline compounds, insoluble in water, soluble in organic solvents.

Analysis of these chromato-mass spectra showed that compounds **2** had a characteristic quasimolecular ion [M+1], which corresponds to the calculated mass and confirms their structure and individuality.

The structure and individuality of compounds **2** were proved using elemental analysis, chromato-mass, IR, and ¹H NMR spectra. The structure and individuality of compounds **2** were confirmed by chromato-mass spectra,

in which the quasimolecular ion [M+1] corresponded to the calculated mass. In the ¹H NMR spectra of compounds **2**, singlet or broad singlet signals of protons of the -COOH group were registered at the 13.45–12.50 ppm, the -C(S)NH groups – at the 13.02–11.44 ppm, and the C(O)NH groups – at the 11.69–11.04 ppm. In compounds **2.2**, **2.10**, **2.11** signals of protons -COOH-group were absent, due to deuteroexchange with DMSO.

In the ¹H NMR spectra of compounds **2**, there were proton signals of the cyclopropane fragment, which appear in a strong field as wide multiplets of sequentially arranged signals of axial and equatorial protons. Thus, for com-

pounds **2**, the methine proton of the cyclopropane fragment was registered as a broad multiplet in the range of 2.53–2.05 ppm, and the methylene proton was observed as multiplets at the 1.00–0.70 ppm. Aromatic protons of compounds **2** in $^1\text{H NMR}$ spectra have “classical” multiplicity and chemical shifts, which were in accordance with the proposed structures [19].

Analysis of the IR spectra of compounds **2** showed the presence of wide bands of valence vibrations of the associated NH -groups in the range of 3995–3121 cm^{-1} , which indicated the presence of secondary amide and thioamide groups in the molecule. Compounds **2** were also characterized by vibrations of two ν_{CO} groups (band “Amide I”) at the 1693–1657 cm^{-1} and 1674–1602 cm^{-1} , mixed valence-strain vibrations of N-H and C-N bonds (“Amide II”) at the 1591–1504 cm^{-1} . In addition, characteristic contours of low-intensity vibrations of $\nu_{\text{C-C}}$ -bond of the aromatic ring at the 1486–1424 cm^{-1} , non-planar vibrations γ (=C-H) at the 850–666 cm^{-1} and intense bands of symmetric and antisymmetric vibrations of ν_{CH_2} -groups at the 2994–2304 cm^{-1} (cyclopropane fragment) were present in the spectrum [20].

The conducted microbiological screening showed that compounds **2.1–2.11** inhibited the growth of *S. aureus* and *P. aeruginosa* at a concentration of 50.0 $\mu\text{g/ml}$ and exhibited bactericidal activity at a concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$ (Table 1). However, compounds **2.1–2.11** weren't effective against *E. coli* (MIC 100.0 $\mu\text{g/ml}$, MBC 200 $\mu\text{g/ml}$). It is important to note, that the antimicrobial activity of the studied compounds was significantly lower than the reference drug Nitrofurazone. Better results were obtained when the antifungal activity against *C. albicans* (Table 1) was studied. For example, compounds **2.1–2.11** inhibited the growth of the *C. albicans* strain at the concentration of 25–100 $\mu\text{g/ml}$ and exhibited fungicidal activity at the concentration of 50 $\mu\text{g/ml}$. Levels of antifungal activity of the compounds competed with the reference drug Ketoconazole (MIC 25 $\mu\text{g/ml}$, MFC 50 $\mu\text{g/ml}$).

Analysis of the results of the study of the effect of synthesized compounds on growth rates showed (Table 2) that compounds **2.1–2.11**, like IAAs, have virtually no effect on grain germination. However, auxin-stimulating activity (number of roots) of most tested compounds have exceeded the control, and compound **2.7** competes with IAAs. In addition, all compounds stimulated their growth (root length) exceeding the IAAs by 0.3–48.5 %. This figure was also confirmed by the total weight of the roots and, importantly, compounds **2.2**, **2.4**, and **2.7** also exceed IAAs.

Analysis of the structure-activity relationship didn't reveal a correct relationship between the studied compounds. The combination of aryl moiety with a carboxyl group in the molecule is the key factor in its manifestation. This provides both antibacterial and growth-promoting activity. Moreover, compounds **2.2**, **2.4**, and **2.7** with high growth activity contain fragments of 2-amino- and 4-aminobenzoic acids, which are precursors for the synthesis of auxins and other natural compounds.

Conclusions

A one-step method for the synthesis of the substituted (cyclopropanecarbonylthioureido)aryl-(benzyl)-carboxylic (sulfonic) acids was developed. The physical-chemical properties of the synthesized compounds were studied using a set of methods (IR, $^1\text{H NMR}$ spectroscopy, chromatography-mass spectrometry, elemental analysis) and the peculiarities of the structure were discussed. The synthesized compounds showed moderate antimicrobial activity against *S. aureus* and *P. aeruginosa* (MIC 50 $\mu\text{g/ml}$, MBC 100 $\mu\text{g/ml}$) and significant antifungal activity against *C. albicans* (MIC 25–50 $\mu\text{g/ml}$, MFC 25–50 $\mu\text{g/ml}$). Compounds **2.2**, **2.4**, and **2.7** of combined activity (high antifungal and growth-stimulating) exceeding the natural growth stimulator (heteroauxin) were found.

Funding

The work was carried out on the budgetary theme of the Ministry of Health of Ukraine “Cycloalkylcarbonylthiocyanates are effective precursors for the synthesis of substituted thioureas and the construction of heterocyclic systems”, state registration № 0118U004261. The work was performed with the financial support of “Enamine Ltd” (Kyiv, Ukraine).

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Kholodniak O. V., PhD-student of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Stavytskyi V. V., PhD, Assistant of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kovalenko S. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Холодняк О. В., аспірант каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ставицький В. В., PhD, асистент каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Холодняк Е. В., аспирант каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ставицкий В. В., PhD, ассистент каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Rostami, S., & Azhdarpoor, A. (2019). The application of plant growth regulators to improve phytoremediation of contaminated soils: A review. *Chemosphere*, 220, 818-827. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.203>
- [2] Small C. C., Degenhardt D. (2018). Plant growth regulators for enhancing revegetation success in reclamation: A review. *Ecological Engineering*, 118, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2018.04.010>

- [3] Jiang, K., & Asami, T. (2018). Chemical regulators of plant hormones and their applications in basic research and agriculture. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 82(8), 1265-1300. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1462693>
- [4] Jamwal, K., Bhattacharya, S., & Puri, S. (2018). Plant growth regulator mediated consequences of secondary metabolites in medicinal plants. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 9, 26-38. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2017.12.003>
- [5] March, S. R., Martins, D., McElroy, J. S. (2013). Growth inhibitors in turfgrass. *Planta Daninha*, 31(3), 733-747. <https://doi.org/10.1590/s0100-83582013000300025>
- [6] Bedane, K. G., & Singh, G. S. (2015). Reactivity and diverse synthetic applications of acyl isothiocyanates. *Arkivoc*, 6, 206-245. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.052>
- [7] Wu, X., Zhou, Q., & Xu, K. (2009). Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs? *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(5), 501-512. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.50>
- [8] Zhang, Q., Zhao, B., Song, Y., Hua, C., Gou, X., Chen, B., & Zhao, J. (2015). Synthesis and Biological Activity of *N*-Aroyl (Aryloxyacetyl)-*N'*-ferrocenyl Thiourea Derivatives. *Heteroatom Chemistry*, 26(5), 348-354. <https://doi.org/10.1002/hc.21266>
- [9] Saeed, A., Qamar, R., Fattah, T. A., Flörke, U., & Erben M. F. (2017). Recent developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted)thioureas. *Research on Chemical Intermediates*, 43, 3053-3093. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2811-5>
- [10] Solinas, A., Faure, H., Roudaut, H., Traiffort, E., Schoenfelder, A., Mann, A., & Ruat, M. (2012). Acylthiourea, Acylurea, and Acylguanidine Derivatives with Potent Hedgehog Inhibiting Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(4), 1559-1571. <https://doi.org/10.1021/jm2013369>
- [11] Antypenko, L., Meyer, F., Kholodnyak, O., Sadykova, Zh., Jirásková, T., Troianova, A., Buhaiova, V., Surui, C., Kovalenko, S., Leif, G., & Steffens, K. G. (2018). Novel acyl thiourea derivatives: Synthesis, antifungal activity, gene toxicity, drug-like and molecular docking screening. *Archiv der Pharmazie*, 352(2), 1800275. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800275>
- [12] Kholodniak, O. V., Kazunin, M. S., Meyer, F., Kovalenko, S. I., & Steffens, K. G. (2020). Novel *N*-cycloalkylcarbonyl-*N'*-aryl-thioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry and Biodiversity*, 17(7), e2000212. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000212>
- [13] Mukerjee, A. K., & Ashare, R. (1991). Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles. *Chemical Reviews*, 91(1), 1-24. <https://doi.org/10.1021/cr00001a001>
- [14] Adamowski, M., & Friml, J. (2015). PIN-dependent auxin transport: action, regulation, and evolution. *The Plant cell*, 27(1), 20-32. <https://doi.org/10.1105/tpc.114.134874>
- [15] Nziengui, H., Lasok, H., Kochersperger, P., Ruperti, B., Rébeillé, F., Palme, K., & Ditegou, F. A. (2018). Root Gravitropism Is Regulated by a Crosstalk between *para*-Aminobenzoic Acid, Ethylene, and Auxin. *Plant physiology*, 178(3), 1370-1389. <https://doi.org/10.1104/pp.18.00126>
- [16] Carruthers, W., & Coldham, I. (2004). *Modern Methods of Organic Synthesis* (4th ed.). Cambridge University Press.
- [17] CLSI. (2006). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*; Approved Standard – 9th ed. CLSI document M2-A9. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [18] Derzhspozhyvstandart of Ukraine. (2002). *Nasinnia silskohospodarskykh kultur. Metody vyznachennia yakosti* [Seeds of agricultural crops. Methods for determining quality (DSTU 4138-2002)]. Derzhspozhyvstandart of Ukraine.
- [19] Breitmaier, E. (2002). Structure Elucidation by NMR. In *Organic Chemistry: A Practical Guide* (3rd revised ed., pp. 11-68). Wiley.
- [20] Stuart, B. H. (2004). *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Wiley.



Synthesis and transformation in the series of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids

D. V. Dovbnya ^{ID}*A,B,D, A. H. Kaplaushenko ^{ID}B,F, Yu. S. Frolova ^{ID}C,E

Zaporizhzhia State Medical 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

The aim of the work is to develop preparative methods for the synthesis of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids, to study the esterification reaction in this regard, to study physical and chemical properties of the obtained substances, and to predict their toxicity.

Materials and methods. Compounds were synthesized using reagents and solvents qualified as “ch.p.”. The IUPAC nomenclature as supplemented was used during the preparation. The melting temperature was determined with the capillary method according to HFC (2.2.14) on the device PTP (M). Elemental analysis was determined with the ELEMENTAR vario EL cube analyzer (manufactured in Germany) (standard – sulfonamide). IR spectra were recorded using spectrophotometer Specord M-80 (manufactured in Germany) within the range of 4000–500 cm⁻¹ (scanning was performed under the following conditions: slot program 3.0, time constant – τ = 3 s, scanning time 34 min, samples were analyzed in the form of tablets with potassium bromide). ¹H NMR spectra were recorded using Varian VXR-300 spectrophotometer (manufactured in the USA), dimethyl sulfoxide-D₆ solvent, and tetramethylsilane was used as an internal standard. The spectra were decoded using the computer program ADVASP 1.43. Thin layer chromatography was performed using Sorbfil plates (analytical, size 10 × 15 cm, base: polymer substrate, sorbent: silica gel STX-1A, grain: 5–17 μm, layer thickness: 110 m combination – silicazole).

Results. The synthesis of new 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids was carried out. These products became a basis for synthesis of a number of relevant esters. Physical and chemical properties were investigated for the synthesized compounds. The structure of the obtained substances was confirmed by elemental analysis, IR-spectroscopy, ¹H NMR-spectrometry, and their individuality were established by thin-layer chromatography. Computer GUSAR-online prediction of acute toxicity of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their esters was performed.

Conclusions. Preparative methods for the synthesis of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids have been developed, for which esterification reactions have been studied. Thus, physical and chemical properties of the received substances were investigated, and indicators of their toxicity were predicted.

Key words: 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids, esters, toxicity indicators.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 12–16

Синтез і перетворення в ряду 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Д. В. Довбня, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова

Мета роботи – розробити препаративні методики синтезу 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, для яких вивчити реакцію естерифікації, дослідити фізико-хімічні властивості речовин, що отримали, та спрогнозувати параметри їхньої токсичності.

Матеріали та методи. Синтез сполук виконали з використанням реактивів і розчинників, що мають кваліфікацію «х.ч.». Під час підготовчої роботи використали номенклатуру IUPAC із доповненнями. Температуру плавлення визначали капілярним способом за ДФУ (2.2.14) на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (ФРН) (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри записували, використовуючи спектрофотометр Specord M-80 (ФРН) в області 4000–500 см⁻¹ (сканування здійснювали в таких умовах: щільова програма 3.0, постійна часу – τ = 3 с, час сканування – 34 хв, проби аналізували у вигляді таблеток із калій бромідом). ¹H ЯМР-спектри реєстрували з використанням спектрофотометра Varian VXR-300 (США), розчинник – диметилсульфоксид-D₆, як внутрішній стандарт використали тетраметилсилан. Спектри розшифрували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 1.43. Тонкошарову хроматографію виконали, використовуючи пластинки Sorbfil (аналітичні, розмір 10 × 15 см, основа – полімерна підкладка, сорбент – силікагель СТХ-1А, зерно – 5–17 мкм, товщина шару – 110 мкм, речовина для сполучення – силіказоль).

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226741>

UDC 547.792.485.057.03/.04

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226741](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226741)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 12–16

Key words: 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids, esters, toxicity indicators.

*E-mail: dima.dovbnya@ukr.net

Received: 28.10.2020 // Revised: 16.11.2020 // Accepted: 26.11.2020

Результати. Здійснили синтез нових 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, що стали основою отримання ряду відповідних естерів. Дослідили фізико-хімічні властивості синтезованих сполук. Будову речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та ¹H ЯМР-спектроскопії, а їхня індивідуальність встановлена методом тонкошарової хроматографії. Виконали комп'ютерне GUSAR-online прогнозування гострої токсичності 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їхніх естерів.

Висновки. Розробили препаративні методики синтезу 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, для яких вивчили реакції естерифікації. Дослідили фізико-хімічні властивості речовин, що одержали, здійснили прогнозування показників їхньої токсичності.

Ключові слова: 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти, естери, показники токсичності.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 12–16

Синтез и превращения в ряду 2-((5-(2,4- и 3,4-диметоксифенил)-3H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот

Д. В. Довбня, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова

Цель работы – разработать препаративные методики синтеза 2-((5-(2,4 и 3,4-диметоксифенил)-3H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот, для которых изучить реакцию эстерификации, исследовать физико-химические свойства полученных веществ, спрогнозировать параметры их токсичности.

Материалы и методы. Синтез соединений проведен с использованием реактивов и растворителей, имеющих квалификацию «х.ч.». При подготовке работы использовали номенклатуру IUPAC с дополнениями. Температуру плавления определяли капиллярным способом по ГФУ (2.2.14) на приборе ПТП (М). Элементный анализ проведен на анализаторе ELEMENTAR vario EL cube (ФРГ) (стандарт – сульфаниламид). ИК-спектры записывали с использованием спектрофотометра Specord M-80 (ФРГ) в области 4000–500 см⁻¹ (сканирование осуществляли в таких условиях: щелевая программа 3.0, постоянная времени – τ = 3 с, время сканирования – 34 мин, пробы анализировали в виде таблеток с калий бромидом). ¹H ЯМР-спектры регистрировали с использованием спектрофотометра Varian VXR-300 (США), растворитель – диметилсульфоксид-D₆, в качестве внутреннего стандарта использован тетраметилсилан. Спектры расшифровывали с помощью компьютерной программы ADVASP 1.43. Тонкослойная хроматография проведена с применением пластинок Sorbfil (аналитические, размер 10 × 15 см, основа – полимерная подложка, сорбент – силикагель СТХ-1А, зерно – 5–17 мкм, толщина слоя – 110 мкм, вещество для связывания – силиказоль).

Результаты. Проведен синтез новых 2-((5-(2,4 и 3,4-диметоксифенил)-3H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот, ставших основой получения ряда соответствующих эфиров. Изучили физико-химические свойства синтезированных соединений. Строение веществ подтверждено с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии и ¹H ЯМР-спектроскопии, а их индивидуальность установлена методом тонкослойной хроматографии. Проведено компьютерное GUSAR-online прогнозирование острой токсичности 2-((5-(2,4 и 3,4-диметоксифенил)-3H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот и их эфиров.

Выводы. Разработаны препаративные методики синтеза 2-((5-(2,4 и 3,4-диметоксифенил)-3H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот, для которых изучены реакции эстерификации. Исследованы физико-химические свойства полученных веществ, проведено прогнозирование показателей их токсичности.

Ключевые слова: 2-((5-(2,4 и 3,4-диметоксифенил)-3H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные кислоты, сложные эфиры, показатели токсичности.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 12–16

Almost every year, unknown diseases, that require specific treatment, appear; unfortunately, existing drugs are not effective for some of them. Therefore, today the creation of affordable domestically manufactured drugs with a wide range of pharmacological activity remains an urgent task of pharmacy.

Analysis of the modern literature [1–5] indicates the prospects for the search for biologically active substances among 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their esters. Analysis of the work of the scientific school of ZSMU, namely the dissertation [1] and articles [2–5], demonstrates that compounds containing 2-, 3-, 4-methoxy and 3,4,5-trimethoxyphenyl substituents are highly active antimicrobial, antifungal agents and can be the basis for the creation of promising drugs [2–4]. The pharmacological activity of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their esters has not been sufficiently studied. Therefore, the synthesis, study of physicochemical and biological properties

of 1,2,4-triazole-3-thioacetic acids containing 2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl substituents, as well as acid esters, from our point of view have scientific novelty and theoretical and practical significance.

Aim

The purpose of the work is to develop preparative methods for the synthesis of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids, to study the esterification reaction in this regard, to study physical and chemical properties of the obtained substances, and to predict their toxicity.

Materials and methods

In the course of practical part of the research, 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were synthesized (compounds 2.5, 2.8, Fig. 1). This class of compounds was obtained in two ways. In the first case, the production of acids was carried out by the reaction

between 5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thions (compounds 2.1, 2.2, Fig. 1) and monochloroacetic acid in the alkaline environment. As a solvent, a mixture of water and dimethylformamide in a ratio of 1 : 1 was used.

The second method was based on the interaction of ((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetonitrile (compounds 2.3, 2.4, Fig. 1) with hydrochloric acid; water was used as a solvent.

Esters of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were synthesized in order to reduce the acidic properties and prolong the biological action.

It is known that esters of 2-(1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids demonstrate diuretic, neuroleptic, anti-inflammatory, moderate antimicrobial and other types of biological activity [3–5]. Moreover, the strength of these compounds action is influenced by both the substituents of 1,2,4-triazole nucleus, and the structure of a complex ester group.

Acid esters have high biological activity and can also be intermediates for the synthesis of amides, hydrazides, yliden hydrazides, and bicyclic structures – derivatives of 1,2,4-triazole.

Esters of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10, Fig. 2) were obtained by a method involving the interaction of the corresponding 5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (compounds 2.1, 2.2, Fig. 2) with methyl or ethyl chloroacetic acid ester in the presence of an equimolecular amount of alkali.

In order to achieve better yields of products and their higher purity, another method was used to obtain esters of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10, Fig. 2), which involves the esterification of the above mentioned acids (compounds 2.5, 2.8) with methyl and ethyl alcohols in the presence of a catalytic amount of concentrated sulfuric acid. After the reaction, the excess alcohol was evaporated, the residue was first thoroughly washed with sodium bicarbonate solution (to pH 7–8), then with water (to pH 7), the precipitate was filtered off, further washed with water and dried.

Samples of esters of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10, Fig. 2) were obtained by two methods that did not result in melting point depression.

After recrystallization, the individuation of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids (compounds 2.5, 2.8) and their esters (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10) was confirmed by a complex use of elemental analysis, IR-spectrophotometry and their individuality was confirmed chromatographically. The results of the elemental analysis were confirmed with the data on the percentage of elements (C, H, N, S) in the samples of the obtained compounds. There were absorption bands $\text{—C}=\text{N}$ groups (in the cycle) at $1563\text{--}1603\text{ cm}^{-1}$, absorption bands of the aromatic ring at $1614\text{--}1598\text{ cm}^{-1}$ in the IR-spectra of all synthesized compounds. There were absorption bands of $\text{CH}_2\text{—COOH}$ groups at 1760 cm^{-1} in the IR-spectra of acids (compounds 2.5, 2.8) [6]. Moreover, the IR spectra of esters

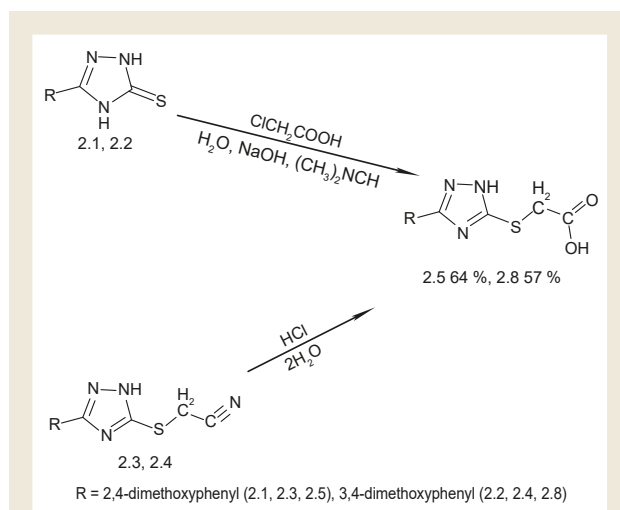


Fig. 1. Scheme of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.5, 2.8) synthesis.

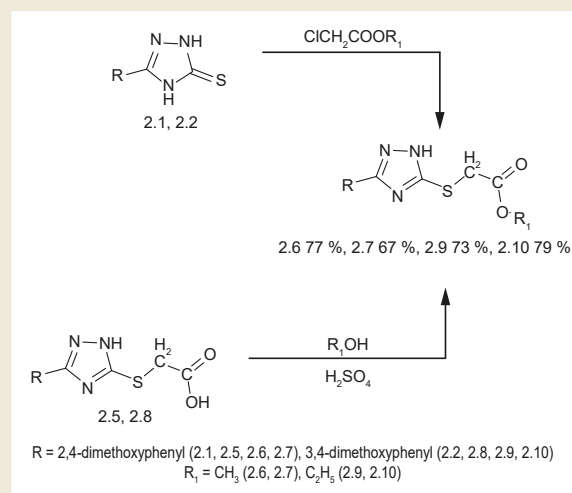


Fig. 2. Scheme of synthesis of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10) esters.

(compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10) were additionally characterized by the absorption bands of CO—C groups in the range of $1283\text{--}1227\text{ cm}^{-1}$ [6]. ^1H NMR-spectra of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.5, 2.8) and their esters (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10) were characterized by the presence of multiple signals of aromatic protons at 6.64–7.83 ppm, doublet signals of protons of methoxy groups at 3.65–3.90 ppm, singlet signals of the thiomethylene group have also been recorded at 3.32–3.43 ppm. In acetic acids, characteristic singlet signals of carboxyl groups were present at 12.32–12.34 ppm, and in esters of acetic acids there were signals of protons of the methyl group of the alcohol residue at 1.23–3.87 ppm.

The individuality of the synthesized compounds was proved by thin layer chromatography. The acetone : hexane : propanol 2 : 1 : 1 system was used as the mobile medium.

2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid (compounds 2.5, 2.8)

Method A. In a glass of 250 ml 1 mole of the corresponding acetonitrile (2.3, 2.4) nitrile and 65 ml of hydrochloric acid were put, dissolved and left at room temperature for 5 days. Then 200 ml of water were added, precipitated, and the whole mixture was filtered off and dried.

Method B. 1 mole of the corresponding 5-(2,4- or 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thione (compound 2.1), dissolved in 20 ml of dimethylformamide, was put into a 250 ml round bottom flask, equipped with a reflux condenser. 1 mole of NaOH (pre-dissolved in 20 ml of water) and 1 mole of monochloroacetic acid were added. It was heated to the pH of the solution in a slightly acidic medium, after which the resulting solution was evaporated.

As a result of the reactions, the following compounds were obtained: yellow (2.5) and orange (2.8) crystalline substances insoluble in water, soluble in solutions of alkalis and alkali metal carbonates, as well as in organic solvents and solutions of mineral acids. For analysis, substances were recrystallized from a mixture of dimethylformamide-water 2 : 1.

2-((5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (2.5). Yield 82 %, m.p. = 143–145 °C. Adsorption maxima in IR-spectra $V_{C=N \text{ cycle}} = 1598 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CH_3}^{s/as} = 1388/1436 \text{ cm}^{-1}$; $V_{Ar} = 1609 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-S} = 701 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.32 (2H, s, S-CH₂); 3.84–3.90 (6H, d, O-CH₃); 4.2 (1H, s, CH); 6.67–7.83 (3H, m, C₆H₃); 12.34 (1H, s, COOH). Calcd for C₁₂H₁₃N₃O₄S %: C, 48.81; H, 4.44; N, 14.23; S, 10.86. Found %: C, 48.82; H, 4.45; N, 14.21; S, 10.86.

2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (2.8). Yield 83 %, m.p. = 82–84 °C. Adsorption maxima in IR-spectra $V_{C=N \text{ cycle}} = 1602 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CH_3}^{s/as} = 1370/1438 \text{ cm}^{-1}$; $V_{Ar} = 1601 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-S} = 694 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.38 (2H, s, S-CH₂); 3.65–3.83 (6H, d, O-CH₃); 4.22 (1H, s, CH); 6.98–7.49 (3H, m, C₆H₃); 12.32 (1H, s, COOH). Calcd for C₁₂H₁₃N₃O₄S %: C, 48.81; H, 4.44; N, 14.23; S, 10.86. Found %: C, 48.82; H, 4.45; N, 14.21; S, 10.86.

Esters of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10).

Method A. To a solution of 0.01 mole of sodium hydroxide in 5 ml of water, 0.01 mole of the corresponding 5-R-1,2,4-triazole-3-thione (2.1, 2.2) in 50 ml of ethanol and 0.01 mole of monochloroacetic acid methyl ester were added. The mixture was boiled for 5 hours, the solvent was evaporated, the residue was washed with distilled water, and crystallized from a mixture of ethanol-water 3:1.

Method B. A mixture of 0.01 mole of the corresponding 2-((5-(2,4- or 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid (compound 2.5, 2.8), 30 ml of alcohol (methanol, ethanol) and 0.5 ml of concentrated sulfuric acid was boiled for 10 hours, the solvent was evaporated, the residue was neutralized with sodium bicarbonate solution, which resulted in obtaining compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10. White crystalline substances were insoluble in solutions of alkalis and alkali metal carbonates, sparingly soluble in water, and

soluble in organic solvents. For analysis, it was purified by recrystallization from ethanol-water 3 : 1.

Methyl 2-((5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (2.6). Yield 77 %, m.p. = 118–120 °C. Adsorption maxima in IR-spectra $V_{C=N \text{ cycle}} = 1603 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CH_3}^{s/as} = 1367/1444 \text{ cm}^{-1}$; $V_{Ar} = 1598 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CO} = 1663 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-O-C} = 1283 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-S} = 693 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.40 (2H, s, S-CH₂); 3.87 (3H, s, CH₃); 3.86–3.89 (6H, d, O-CH₃); 4.18 (1H, s, CH); 6.67–7.81 (3H, m, C₆H₃). Calcd for C₁₃H₁₅N₃O₄S %: C, 50.48; H, 4.89; N, 13.58; S, 10.36. Found %: C, 50.50; H, 4.90; N, 13.56; S, 10.35.

Ethyl 2-((5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (2.7). Yield 67 %, m.p. = 129–131 °C. Adsorption maxima in IR-spectra $V_{C=N \text{ cycle}} = 1598 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CH_3}^{s/as} = 1383/1438 \text{ cm}^{-1}$; $V_{Ar} = 1603 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CO} = 1723 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-O-C} = 1227 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-S} = 700 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.25 (3H, s, CH₃); 3.43 (2H, s, S-CH₂); 3.80–3.86 (6H, d, O-CH₃); 4.23 (1H, s, CH); 6.64–7.77 (3H, m, C₆H₃). Calcd for C₁₄H₁₇N₃O₄S %: C, 52.00; H, 5.30; N, 12.99; S, 9.91. Found %: C, 51.99; H, 5.28; N, 13.00; S, 9.90.

Methyl 2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (2.9). Yield 73 %, m.p. = 120–122 °C. Adsorption maxima in IR-spectra $V_{C=N \text{ cycle}} = 1563 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CH_3}^{s/as} = 1377/1470 \text{ cm}^{-1}$; $V_{Ar} = 1600 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CO} = 1695 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-O-C} = 1230 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-S} = 704 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.37 (2H, s, S-CH₂); 3.84 (3H, s, CH₃); 3.69–3.89 (6H, d, O-CH₃); 4.17 (1H, s, CH); 6.97–7.50 (3H, m, C₆H₃). Calcd for C₁₃H₁₅N₃O₄S %: C, 50.48; H, 4.89; N, 13.58; S, 10.36. Found %: C, 50.50; H, 4.90; N, 13.56; S, 10.35.

Ethyl 2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (2.10). Yield 79 %, m.p. = 115–117 °C. Adsorption maxima in IR-spectra $V_{C=N \text{ cycle}} = 1598 \text{ cm}^{-1}$; $V_{CH_3}^{s/as} = 1388/1433 \text{ cm}^{-1}$; $V_{Ar} = 1605 \text{ cm}^{-1}$; $V_{C-S} = 695 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 (3H, s, CH₃); 3.41 (2H, s, S-CH₂); 3.70–3.86 (6H, d, O-CH₃); 4.21 (1H, s, CH); 6.95–7.49 (3H, m, C₆H₃). Calcd for C₁₄H₁₇N₃O₄S %: C, 52.00; H, 5.30; N, 12.99; S, 9.91. Found %: C, 51.99; H, 5.28; N, 13.00; S, 9.93.

In order to exclude potentially toxic substances as unpromising objects of experimental pharmacological screening at the stage preceding the synthetic part, the prediction of acute toxicity of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.5, 2.8) and their esters (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10) was performed using the GUSAR-online program. Computer prediction of acute toxicity of synthesized compounds was performed according to the structural formulas of the compounds in the online version of the program GUSAR-online [7].

Results

As predicted by GUSAR-online for tested 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids (compounds 2.5, 2.8) and their esters (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10), the average lethal dose of LD₅₀ for the corresponding acetic acids was when administered: intraperitoneally – from 455.4 to 480.1 mg/kg, intravenously – from

315.1 to 340.5 mg/kg, orally – from 578.8 to 1235.0 mg/kg and subcutaneously – from 1043.0 to 1150.0 mg/kg. The average lethal dose of LD₅₀ for the corresponding esters of acetic acid was when administered: intraperitoneally – from 801.9 to 866.1 mg/kg, intravenously – from 246.6 to 351.0 mg/kg, orally – from 955.3 to 1457.0 mg/kg and subcutaneously – from 1121.0 to 2015.0 mg/kg.

According to the results of the prediction of the toxicity index, it should be noted that all compounds belong to low-toxic and practically non-toxic substances, which corresponds to the 4th and 5th toxicity class according to the classification of K. K. Sidorov and according to the OECD classification [8].

Discussion

New 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were synthesized, becoming the basis for the production of a number of suitable esters. The structure of the obtained substances was confirmed by elemental analysis, the obtained results confirm the data on the percentage of elements (C, H, N, S) in the samples of the obtained compounds, IR-spectroscopy, in the IR-spectra of acids (compounds 2.5, 2.8) CH₂ absorption bands -COOH groups at 1760 cm⁻¹ [6]. Besides, the IR spectra of esters (compounds 2.6, 2.7, 2.9, 2.10) were additionally characterized by absorption bands of CO-C groups in the range of 1283–1227 cm⁻¹ [6] and ¹H NMR-spectrometry. In acetic acids, characteristic singlet signals of carboxyl groups were present at 12.32–12.34 ppm, and in esters of acetic acids there were signals of protons of the methyl group of the alcohol residue at 1.23–3.87 ppm, and their individuality was established by thin layer chromatography. According to the results of computer GUSAR-online prediction of toxicity indicators, it should be noted that all compounds were low-toxic and virtually non-toxic substances, which corresponds to 4 and 5 toxicity class according to the classification of K. K. Sidorov and the OECD classification [8].

Conclusions

1. Preparative methods have been developed and the synthesis of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their esters has been carried out.

2. The structure of the obtained compounds was confirmed by elemental analysis of IR-spectroscopy, ¹H NMR-spectra, and their individuality was justified by thin layer chromatography.

3. Computerized prediction of acute toxicity was performed for the synthesized compounds, which showed the possibility of searching for potential drugs based on them.

Funding

The research is carried out within the research topic of Zaporizhzhia State Medical University: "Investigation of synthetic, physical-chemical and biological properties of 5-aryl- and 5-heteryl-1,2,4-triazole-3-thione derivatives", State registration number 0113U005084.

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

Information about authors:

Dovbnia D. V., Senior Laboratory Assistant of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0001-6170-144X](https://orcid.org/0000-0001-6170-144X)

Kaplaushenko A. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3704-5539](https://orcid.org/0000-0003-3704-5539)

Frolova Yu. S., PhD, Assistant of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3995-5088](https://orcid.org/0000-0002-3995-5088)

Відомості про авторів:

Довбня Д. В., старший лаборант, каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Фролова Ю. С., PhD, асистент, каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Довбня Д. В., старший лаборант каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Фролова Ю. С., PhD, ассистент, каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] *Synteza ta doslidzhennia biolohichno aktyvnykh pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, shcho mistiat metoksyfenilni zamisnyky*. Dys. kand. farm. nauk: 15.00.02. [Synthesis and study of biologically active derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione containing methoxyphenyl substituents] (Dissertation PhD). Zaporizhzhia State Medical University. [in Ukrainian].
- [2] Kaplaushenko, A. H., Knysh, E. H., Panasenko, O. I., Sameliuk, Yu. H., Kucheriavyi, Yu. M., Shcherbak, M. O., Kaplaushenko, T. M., Rud, A. M., & Hulina, Yu. S. (2016). *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu* [Practical significance and application of 1,2,4-triazole derivatives]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [3] Kaplaushenko, A. G. (2009). *Metody syntezu ta biolohichna aktyvnist 1,2,4-triazol-3-tioniv* [Synthesis methods and biological activity of 1,2,4-triazol-3-thions]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, (4), 48-53. [in Ukrainian].
- [4] Kaplaushenko, A. G. (2015). *Khimichni vlastyvoli amino- i tiozamishchenykh 1,2,4-triazoliv* [Chemical properties of amino and thio-substituted 1,2,4-triazoles]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 101-106. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41702>
- [5] Kaplaushenko, A. G. (2013). *Vykorystannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu yak takykh, shcho shyroko zastosovuiut u medytsyni, ta stvorennia potentsiinykh likarskykh zasobiv na osnovi danoho heterotsykladu* [The use of 1,2,4-triazole derivatives as those, that are widely used in medicine, and the creation of potential medicines based on this heterocycle]. *Scientific journal of the Ministry of Health of Ukraine*, (3), 152-159. [in Ukrainian].
- [6] Kazitsyna L. A., & Kupletskaya N. B. (1979). *Primenenie UF-, IR-, YaMR- i mass-spektroskopii v organicheskoi khimii* [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in organic chemistry]. Moscow: Moscow State University. [in Russian].
- [7] GUSAR-online. (n.d.). *Way2Drug.com*. <http://www.way2drug.com/gusar/acutopredict.html>
- [8] Sidorov, K. K. (1973). *O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya* [About the poison toxicity classification in parenteral administration methods]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh veshchestv*, 13, 45-71. [in Russian].



Synthesis and physical-chemical properties of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives and their evaluation for antimicrobial and diuretic activities

K. V. Aleksandrova ^{ID}A,F, Ye. K. Mykhalchenko ^{ID}*B,C, O. S. Shkoda ^{ID}D,E, D. A. Vasyliiev ^{ID}D,E

Zaporizhzhia State Medical 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

One of the most important tasks of our indigenous pharmaceutical science is the necessity for new medicines because existing drugs are characterized by various side effects, resistance, high toxicity, and so on. New bioactive molecule synthesis utilizes substances of natural origin as well as chemically modified ones. Thus, the researcher's attention is mainly focused on 3-,7-,8-substituted derivatives of the natural heterocyclic xanthine system, which possess a wide range of pharmacological action. Synthesis of a novel of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazides with antimicrobial and diuretic activities described in the paper.

The aim of this work is to develop efficient methods for synthesis of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives, and to study their physical-chemical properties.

Materials and methods. Two-hour boiling of propyl 2-(3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl)acetate by excess hydrazine hydrate in propan-2-ol medium have yielded the key the key intermediate 2-(3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl)acetohydrazide. Further transformation of the latter has led to formation of corresponding acetohydrazide derivatives achieved by the reaction with aliphatic, aromatic, heterocyclic aldehydes, and ketones. The structure and the relative configuration of the synthesized compounds were elucidated by analyzing their physical-chemical data.

Results. The synthesis and optimization of reaction conditions of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives were conducted. The identification of all synthesized compounds was aided by various physical-chemical methods (thin layer chromatography, elemental analysis, IR, and ¹H NMR spectroscopy).

Conclusions. As a result of synthetic research the preparative synthesis method of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives possessing antimicrobial, and diuretic activities was developed.

Key words: 3-benzylxanthine, acetohydrazide, physicochemical properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 17–22

Синтез і фізико-хімічні властивості іліденохідних гідрозиду 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти, що мають протимікробні та діуретичні властивості

К. В. Александрова, Є. К. Михальченко, О. С. Шкода, Д. А. Васильєв

Створення нових лікарських препаратів – одне з найважливіших завдань вітчизняної фармацевтичної науки. Це зумовлено наявністю у препаратів небажаних побічних ефектів, набуттям резистентності, високою токсичністю тощо. Для створення біоактивних молекул застосовують і речовини природного походження, і нові синтезовані сполуки та продукти їхньої хімічної модифікації. У цьому аспекті увагу дослідників привертають 3-,7-,8-заміщені похідні природної гетероциклічної системи ксантину, що мають широкий спектр фармакологічної дії. Наведено синтез неописаних у фаховій літературі іліденгідрозидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, які характеризуються протимікробними та діуретичними властивостями.

Мета роботи – розроблення методів одержання іліденохідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти та вивчення фізико-хімічних властивостей цих сполук.

Матеріали та методи. Як вихідну сполуку використали гідрозид 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти, одержаний раніше двогодинним кип'ятінням n-пропілового естеру 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти з надлишком гідрозин гідрату в середовищі пропан-2-олу. Надалі вивчили реакцію гідрозиду 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти з аліфатичними, ароматичними, гетероциклічними альдегідами та кетонами, в результаті отримали відповідні іліденохідні. Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена комплексом фізико-хімічних досліджень.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226742>

UDC 547.854.4'792'572.3'211.024.03/.04.057

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226742](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226742)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 17–22

Key words: 3-benzylxanthine, acetohydrazide, physicochemical properties.

*E-mail: ekm0989@gmail.com

Received: 26.10.2020 // Revised: 11.11.2020 // Accepted: 17.11.2020

Результати. Здійснили синтез і визначили оптимальні умови перебігу реакцій одержання іліденохідних 3-бензил-8-пропилксантиніл-7-ацетатної кислоти. За допомогою фізико-хімічних методів дослідження (хроматографія в тонкому шарі сорбенту, елементний аналіз, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопія) встановили структуру та індивідуальність нових синтезованих сполук.

Висновки. У результаті синтетичного дослідження опрацювали препаративну методику синтезу іліденгідразидів 3-бензил-8-пропилксантиніл-7-ацетатної кислоти, які мають протимікробні та діуретичні властивості.

Ключові слова: 3-бензилксантин, іліденгідразиди, фізико-хімічні властивості.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 17–22

Синтез и физико-химические свойства илиденпроизводных гидразида 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты, которые проявляют противомикробные и диуретические свойства

Е. В. Александрова, Е. К. Михальченко, А. С. Шкода, Д. А. Васильев

Создание новых лекарственных препаратов – одна из важнейших задач отечественной фармацевтической науки. Это объясняется наличием у существующих препаратов нежелательных побочных эффектов, приобретением резистентности, высокой токсичностью и т. д. Для создания биоактивных молекул применяются и вещества природного происхождения, и новосинтезированные соединения и продукты их химической модификации. В этом плане внимание исследователей привлекают 3,7,8-замещенные производные природной гетероциклической системы ксантина, проявляющие широкий спектр фармакологической активности. Представлен синтез неописанных в специализированной литературе илиденгидразидов 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты, которые проявляют противомикробную и диуретическую активности.

Цель работы – разработка методов получения илиденпроизводных 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты и изучение физико-химических свойств этих соединений.

Материалы и методы. В качестве исходного соединения использован гидразид 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты, полученный ранее двухчасовым кипячением *n*-пропилового эфира 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты с избытком гидразингидрата в среде пропанола-2. В дальнейшем изучена реакция гидразида 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими альдегидами и кетонами, в результате которой получены соответствующие илиденпроизводные. Строение и индивидуальность синтезированных соединений подтверждена комплексом физико-химических исследований.

Результаты. Осуществлен синтез и определены оптимальные условия протекания реакций получения илиденпроизводных 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты. С помощью физико-химических методов исследования (хроматография в тонком слое сорбента, элементный анализ, ИК и ^1H ЯМР-спектроскопия) установлены структура и индивидуальность новосинтезированных соединений.

Выводы. В результате синтетического исследования разработана препаративная методика синтеза илиденгидразидов 3-бензил-8-пропилксантинил-7-ацетатной кислоты, которые проявляют противомикробную и диуретическую активности.

Ключевые слова: 3-бензилксантин, илиденгидразиды, физико-химические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 17–22

In recent years, xanthine derivatives have attracted researchers' attention not only by their frequent occurrence in nature but also by their diverse pharmacological activities [1–5].

Xanthines, as important members of the purine family, are considered as key intermediates in the metabolism of nucleobases, because metabolic interconversions of adenine and guanine result in their formation [6,7]. In addition, xanthine, and its derivatives act as precursors in the synthesis of GMP, GDP, and GTP through the salvage pathways within cells [8]. Due to the aforementioned reasons, it is important to explore the use of xanthine derivatives in developing novel synthetic methods. Our interest is in finding effective acetohydrazides of (3-*R*-xanthine-7(8)-yl)alkanoic acids, and their structural analogs, because such compounds have been reported in the literature by their diverse biological activities.

Aim

Considering the abovementioned evidence, we made endeavors to synthesize a set of novel (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl) acetohydrazide derivatives and to study their physical-chemical properties.

Materials and methods

Unless otherwise indicated, reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification.

The starting material of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl) acetohydrazide (1) was synthesized by boiling of *n*-propyl ester with hydrazine hydrate excess in propan-2-ol medium (Fig. 1).

The procedure for the synthesis of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide (1). A suspension of 3.84 g (0.01 mol) of propyl 2-(3-benzyl-2,6-dioxo-8-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-yl)acetate was boiled under reflux in 30 ml of propan-2-ol. This mixture was heated for 15 min to form a clear solution. Then 5 ml of hydrazine hydrate was added and boiled for 45 minutes. After cooling the mixture to room temperature, the solution was poured into 100 ml of water. The precipitate was filtered, washed with water, and dried at 80–85 °C. Yield 87 %.

The chemical structure of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl) acetohydrazide (1) was determined by ^1H NMR spectroscopy. The ^1H NMR spectrum was revealed the appearance of a downfield singlet at δ 11.16 ppm, which confirms the uracil

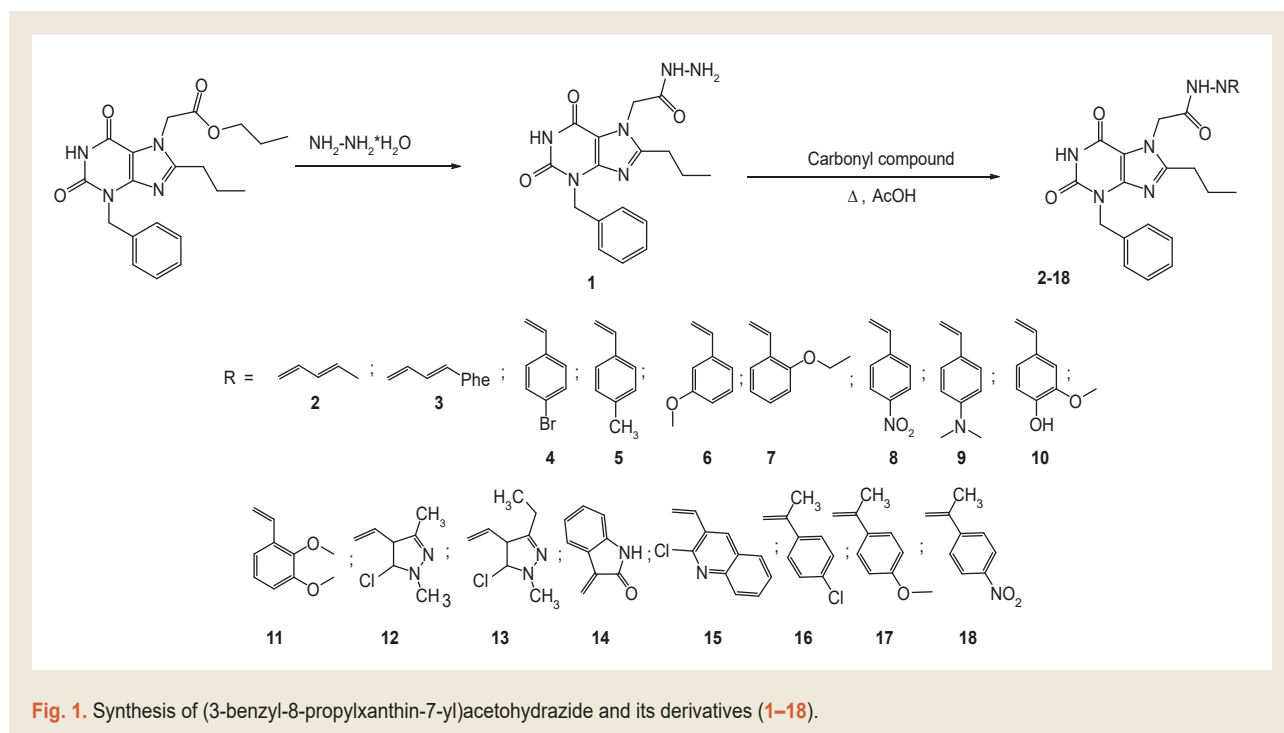


Fig. 1. Synthesis of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide and its derivatives (1–18).

core of the investigated molecule. Broad singlet signal at δ 9.34 ppm was represented NH-group of hydrazide residue, whereas broad signal assigned for two protons of NH_2 -group at δ 4.50–4.32 ppm. Signals of aromatic protons, methylene and methyl groups were recorded without anomalies in intensities, chemical shifts and cleavage at δ 7.27–7.10 ppm (m, 5H, Ar-H); 5.08 ppm (s, 2H, N^3CH_2); 4.98 ppm (s, 2H, N^7CH_2); 2.59 ppm (t, 2H, $J = 7.41 \text{ Hz}$, C^8CH_2); 1.62 ppm (m, 2H, $J = 7.42 \text{ Hz}$, $\text{C}^8\text{C}-\text{CH}_2$); 0.89 ppm (t, 3H, $J = 7.38 \text{ Hz}$, $\text{C}^8\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$).

Thereafter, the reaction of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)-acetohydrazide (1) with aliphatic, aromatic, heterocyclic carbonyl compounds was studied and the corresponding acetohydrazide derivatives (2–18) were obtained. The interaction of equimolar amounts of reactants was preceded in boiling water-dioxane medium for 30–40 minutes with acetic acid as a catalyst (Fig. 1).

The study of physical-chemical properties of the synthesized compounds was performed according to the State Pharmacopoeia of Ukraine (ed. 1). The melting point was determined by capillary method (2.2.14) on the PTP(M) device.

Infrared spectra were recorded on a Bruker Alpha (Bruker, Germany) in 4000–400 cm^{-1} with ATR (direct material input). $^1\text{H-NMR}$ spectra were recorded on Varian Mercury VX-200 spectrometer (Varian, USA) in DMSO-d_6 with TMS as an internal standard. Elemental analysis was performed on a Elementar Vario L cube analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). Binary mobile phase of benzene and propan-2-ol in 10 : 1 and 1 : 10 was used for chromatography. Chromatographic spots were visualized by UV light (200–300 nm).

Results

Synthesis (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide and its derivatives (1–18) showed in Fig. 1.

General procedure for the synthesis of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives (2–18). To a solution of 3.56 g (0.01 mol) of 1 in 70 ml of aqueous dioxane (1:1) and heated to 50 °C was added 1 ml of glacial acetic acid and 0.011 mol of the corresponding aldehyde or ketone. The mixture was heated under a reflux condenser for 15–25 minutes. After cooling, the resulting product was precipitated. The crude product was filtered, washed with water, and dried at 80–85 °C.

Compounds 2–18 were pale-yellow, yellow or orange amorphous substances, insoluble in water, ethanol, diethyl ether, acetone, and soluble in DMF.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis data (Table 1), and by IR- and $^1\text{H NMR}$ spectroscopy (Tables 2, 3).

In the IR spectra of compounds 2–18 (Table 2): ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3620–3600 (N–H stretching), 2989–2887 (al. C–H asymmetrical and symmetrical stretching), 1729–1677, 1670–1630, 1597–1570 (C=O, C=N, C=C stretching).

The $^1\text{H NMR}$ spectra of compounds 2–18 (Table 3) showed absence of the NH_2 -group protons of the hydrazide residue, and NH-groups signal of the ylidene hydrazide residue was appeared as downfield singlet at δ 12.08–11.08 ppm. Signals of protons of methylidene groups were appeared as singlet at δ 8.61–7.85 ppm, protons of benzyl, propyl residue and uracil fragment of the molecule were recorded with the appropriate intensity and characteristic chemical shift.

Thus, $^1\text{H NMR}$ spectrum 2-(3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)- N' -[4-bromobenzylidene]acetohydrazide (4) was revealed the appearance of three proton singlets of NH groups: a substituent in the 7-position of the xanthine bicycle (11.82 ppm) and uracil fragment (11.08 ppm) and $\text{N} = \text{CH}$ (7.98 ppm). Aromatic protons of the 4-bromobenzylidene moiety

Table 1. Physical-chemical characteristics of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives (2–18)

Comp.	Mp. °C	R _f	Anal. calcd. %			Formula	Found. %			Yield. %
			C	H	N		C	H	N	
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	237–239	0.78	61.71	5.91	2.54	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₃	61.75	5.95	2.58	80
3	222–225	0.80	66.34	5.54	17.82	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₃	66.37	5.57	17.86	82
4	276–279	0.56	55.04	4.39	16.02	C ₂₄ H ₂₃ BrN ₆ O ₃	55.08	4.43	16.06	83
5	240–242	0.54	65.45	5.68	18.29	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₃	65.49	5.72	18.33	80
6	233–235	0.63	63.24	5.48	17.67	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₄	63.28	5.52	17.71	82
7	204–206	0.56	63.89	5.74	17.16	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₄	63.92	5.78	17.20	86
8	281–283	0.80	58.85	4.70	19.98	C ₂₄ H ₂₃ N ₇ O ₅	58.89	4.74	20.03	90
9	292–295	0.68	64.00	5.96	20.7	C ₂₆ H ₂₉ N ₇ O ₃	64.05	6.00	20.11	85
10	244–246	0.56	61.18	5.30	17.9	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₅	61.22	5.34	17.13	84
11	108–110	0.72	61.85	5.55	16.62	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₅	61.89	5.59	16.66	85
12	267–270	0.64	55.55	5.03	22.51	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₆ O ₃	55.59	5.07	22.55	90
13	261–263	0.58	56.37	5.29	20.89	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₆ O ₃	56.41	5.33	21.93	84
14	255–257	0.68	61.81	4.74	20.16	C ₂₅ H ₂₃ N ₇ O ₄	61.85	4.78	20.20	80
15	262–264	0.66	61.15	4.52	18.46	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₇ O ₃	61.19	4.56	18.50	82
16	247–249	0.54	60.87	5.7	17.01	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₆ O ₃	60.91	5.11	17.05	86
17	235–238	0.72	63.88	5.74	17.16	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₄	63.92	5.78	17.20	81
18	280–282	0.68	59.59	4.96	19.43	C ₂₅ H ₂₅ N ₇ O ₅	59.63	5.00	19.47	84

Table 2. IR-spectra of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives (2–18)

Comp.	ν, cm ⁻¹					
	NH	Ar-H	C=O	C=N	C=C	Other
2	3320; 3170	3032	1708; 1693	1670	1580	2930
3	3290; 3120	3040	1710; 1680	1640	1592	2920
4	3260; 3150	2987	1720; 1691	1654	1589	2910; 717
5	3250; 3160	3061	1710; 1680	1630	1570	2980; 730
6	3290; 3130	3047	1719; 1700	1642	1576	2967
7	3250; 3120	3010	1700; 1690	1667	1584	2887
8	3280; 3160	3030	1700; 1679	1660	1592	2960; 1251
9	3260; 3130	2997	1703; 1689	1642	1583	2910
10	3290; 3150	3020	1700; 1678	1640	1574	3600; 754
11	3310; 3150	3035	1723; 1680	1655	1595	2989; 715
12	3260; 3110	3020	1710; 1696	1633	1580	2971; 788
13	3270; 3140	3010	1720; 1690	1670	1590	2950
14	3260; 3139	3033	1700; 1680	1660	1560	2940
15	3260; 3109	3080	1713; 1679	1658	1597	2987
16	3270; 3150	3030	1715; 1679	1666	1574	2910
17	3300; 3180	3050	1720; 1680	1660	1590	2980
18	3250; 3140	3020	1710; 1692	1649	1587	3610

Table 3. ¹H NMR-spectra of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives (2–18)

Comp.	δ, ppm						
	CONH (s, 1H)	N ¹ H (s, 1H)	N=CH (s, 1H)	Ar-H	CH ₂	CH ₃	Others
2	11.71	11.17	7.89	7.35–7.18 (m, 5H)	5.46 (s, 2H); 5.11 (s, 2H); 2.71–2.58 (t, 2H J = 7.46 Hz); 1.76–1.61(m, 2H J = 7.44 Hz)	1.86 (d, 3H J = 7.32 Hz) 0.92 (t, 3H J = 7.42 Hz)	–
3	11.67	11.19	7.86	7.62–7.49 (m, 3H); 7.46–7.14 (m, 5H); 7.04–6.96 (d, 2H)	5.48 (s, 2H); 5.09 (s, 2H); 2.69–2.59 (t, 2H J = 7.36 Hz); 1.74–1.60(m, 2H J = 7.35 Hz)	0.91 (t, 3H J = 7.33 Hz)	7.09 (d, 1H) – CH; 6.85 (d, 1H) – CH
4	11.82	11.08	7.98	7.71–7.61 (m, 4H); 7.27–7.19 (m, 5H)	5.48 (s, 2H); 5.06 (s, 2H); 2.67–2.58 (t, 2H J = 7.44 Hz); 1.74–1.58(m, 2H J = 7.41 Hz)	0.92 (t, 3H J = 7.42 Hz)	–
5	11.81	11.12	7.99	7.80–7.67 (m, 2H); 7.37–7.18 (m, 7H)	5.49 (s, 2H); 5.07 (s, 2H); 2.66–2.56 (t, 2H J = 7.37 Hz); 1.72–1.59(m, 2H J = 7.36 Hz)	2.43 (s, 3H); 0.91 (t, 3H J = 7.32 Hz)	–
6	11.66	11.08	8.35	7.44–7.24 (m, 6H); 7.11–6.92 (m, 3H)	5.44 (s, 2H); 5.06 (s, 2H); 2.67–2.55 (t, 2H J = 7.35 Hz); 1.69–1.56(m, 2H J = 7.34 Hz)	0.91 (t, 3H J = 7.38 Hz)	3.84 (s, 3H) – OCH ₃
7	11.68	11.09	8.37	7.40–7.21 (m, 6H); 7.09–6.88 (m, 3H)	5.45 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 2.68–2.55 (t, 2H J = 7.36 Hz); 1.68–1.55(m, 2H J = 7.38 Hz)	0.92 (t, 3H J = 7.33 Hz)	4.07 (q, 2H) – OCH ₂ 1.32 (t, 3H) – OCCH ₃
8	12.03	11.12	8.43	8.38–8.19 (d, 2H); 8.02–7.88 (d, 2H); 7.36–7.19 (m, 5H)	5.54 (s, 2H); 5.02 (s, 2H); 2.68–2.59 (t, 2H J = 7.39 Hz); 1.73–1.59(m, 2H J = 7.36 Hz)	0.90 (t, 3H J = 7.38 Hz)	–
9	11.43	11.09	7.85	7.54–7.41 (d, 2H); 7.38–7.19 (m, 5H); 6.76–6.63 (d, 2H)	5.42 (s, 2H); 5.06 (s, 2H); 2.69–2.56 (t, 2H J = 7.43 Hz); 1.74–1.58(m, 2H J = 7.39 Hz)	0.90 (t, 3H J = 7.37 Hz)	2.99–2.87 (s, 6H) – N-CH ₃
10	11.56	11.01	7.89	7.38–7.17 (m, 5H); 6.82–6.75 (m, 3H)	5.44 (s, 2H); 5.07 (s, 2H); 2.69–2.54 (t, 2H J = 7.36 Hz); 1.72–1.60(m, 2H J = 7.36 Hz)	0.92 (t, 3H J = 7.36 Hz)	3.74 (s, 3H) – OCH ₃
11	11.69	11.09	8.30	7.38–7.19 (m, 5H); 7.12–7.03 (m, 3H)	5.47 (s, 2H); 5.06 (s, 2H); 2.66–2.58 (t, 2H J = 7.42 Hz); 1.72–1.59(m, 2H J = 7.35 Hz)	0.90 (t, 3H J = 7.38 Hz)	3.82 (s, 3H) – OCH ₃ 3.72 (s, 3H) – OCH ₃
12	11.67	11.14	7.88	7.42–7.10 (m, 5H)	5.41 (s, 2H); 5.07 (s, 2H); 2.68–2.59 (t, 2H J = 7.36 Hz); 1.71–1.59(m, 2H J = 7.34 Hz)	3.71 (s, 3H); 0.91 (t, 3H J = 7.32 Hz)	2.58 (s, 3H) – N-CH ₃
13	11.69	11.11	7.86	7.4–7.16 (m, 5H)	5.43 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 2.67–2.57 (t, 2H J = 7.37 Hz); 1.72–1.61(m, 2H J = 7.31 Hz)	3.76; (s, 3H); 0.92 (t, 3H J = 7.33 Hz)	2.77 (q, 2H) – N-CH ₂ ; 1.15 (3H, τ) – N-C-CH ₃
14	11.32	11.14	–	7.61–7.50 (1H, d); 7.48–7.19 (6H, m); 7.17–6.92 (1H, τ); 6.91–6.83 (1H, d)	5.37 (s, 2H); 5.09 (s, 2H); 2.66–2.57 (t, 2H J = 7.34 Hz); 1.73–1.63(m, 2H J = 7.37 Hz)	0.91 (t, 3H J = 7.39 Hz)	12.72 (s, 1H) – NH
15	12.08	11.15	8.61	8.45 (s, 1H); 8.1–8.06 (d, 1H); 8.01–7.74 (m, 2H); 7.71–7.54 (d, 1H); 7.39–7.16 (m, 5H)	5.49 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 2.65–2.54 (t, 2H J = 7.36 Hz); 1.71–1.61(m, 2H J = 7.33 Hz)	0.91 (t, 3H J = 7.32 Hz)	–
16	11.87	11.02	–	7.97–7.83 (d, 2H); 7.49–7.41 (d, 2H); 7.37–7.19 (m, 5H)	5.52 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 2.67–2.57 (t, 2H J = 7.44 Hz); 1.72–1.61(m, 2H J = 7.42 Hz)	2.25 (s,3H); 0.91 (t, 3H J = 7.41 Hz)	–
17	11.08	10.86	–	7.81–7.68 (d, 2H); 7.40–7.19 (m, 5H); 6.9–6.91 (d, 2H)	5.51 (s, 2H); 5.09 (s, 2H); 2.67–2.56 (t, 2H J = 7.43 Hz); 1.72–1.59(m, 2H J = 7.38 Hz)	2.23 (s,3H); 0.91 (t, 3H J = 7.39 Hz)	–
18	11.12	10.75	–	7.52–7.46 (d, 2H); 7.41–7.14 (m, 5H); 6.59–6.52 (d, 2H)	5.49 (s, 2H); 5.07 (s, 2H); 2.68–2.57 (t, 2H J = 7.36 Hz); 1.72–1.60(m, 2H J = 7.37 Hz)	2.26 (s,3H); 0.91 (t, 3H J = 7.31 Hz)	–

and the substituent in the third position were resonated as two multiplets at δ 7.71–7.61 ppm (m, 4H) and 7.27–7.19 ppm (m, 5H) respectively. Methylene protons were registered as singlets for substituents in positions 7 (5.48 ppm s, 2H) and 3 (5.06 ppm, s, 2H) of xanthine moiety, and triplet (2.67–2.58 ppm, t, 2H) and multiplet (1.74–1.58 ppm, m, 2H) for the propyl radical at C8. The presence of the CH₃ group was confirmed by a three-proton triplet at 0.92 ppm (s, 3H).

Discussion

Biological activity of synthesized (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide derivatives was predicted by using PASS software [9]. All the compounds showed a good probability of antimicrobial activity (compounds 4–6, 8–10, 14), which makes a good foundation for the in-depth investigation for compounds with high antimicrobial activity. The results of the study of antibacterial and fungicidal activities were described in our previous work [10].

The reason for an in-depth study of the diuretic activity of the synthesized compounds was based on a molecular docking investigation. Interaction of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide (**1**) and its derivatives (**2–5**, **7–9**, **12–14**, **16**, **17**) with the A₁ adenosine receptor has resulted in high affinity values. This result confirms the trend discovered in earlier *in vitro* study of diuretic activity of the compound **1** [11]. In conclusion, derivatives of (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide could be a promising starting material for further structural optimization to obtain new and more potent diuretic agents [12].

Conclusions

1. Preparative methods for the synthesis of the novel (3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl)acetohydrazide and its derivatives have been developed.

2. The structures of the synthesized compounds was confirmed by various physical-chemical methods.

3. Within the investigated substances we identified compounds displayed good antimicrobial and diuretic activity.

Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University: "Synthesis, physicochemical properties of N-substituted purines, xanthines and its heteroannulated derivatives", state registration number 0110U000908.

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

Information about authors:

Aleksandrova K. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0003-4436-4036](https://orcid.org/0000-0003-4436-4036)

Mykhalchenko Ye. K., PhD, Assistant of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-6388-2966](https://orcid.org/0000-0002-6388-2966)

Shkoda O. S., PhD, Associated Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-5678-2801](https://orcid.org/0000-0002-5678-2801)

Vasyliiv D. A., PhD, Senior teacher of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9671-1397](https://orcid.org/0000-0002-9671-1397)

Відомості про авторів:

Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Михальченко Є. К., PhD, асистент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шкода О. С., PhD, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Васильєв Д. А., PhD, старший викладач каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна

Сведения об авторах:

Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф.

биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Михальченко Е. К., PhD, ассистент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шкода А. С., PhD, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Васильев Д. А., PhD, старший преподаватель каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Ojha, R., Singh, J., Ojha, A., Singh, H., Sharma, S., & Nepali, K. (2017). An updated patent review: xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout (2011-2015). *Expert opinion on therapeutic patents*, 27(3), 311-345. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1261111>
- [2] Marx, D., Schnakenburg, G., Grimme, S., & Müller, C. E. (2019). Structural and Conformational Studies on Carboxamides of 5,6-Diaminouracils-Precursors of Biologically Active Xanthine Derivatives. *Molecules*, 24(11), 2168. <https://doi.org/10.3390/molecules24112168>
- [3] Marx, D., Wingen, L. M., Schnakenburg, G., Müller, C. E., & Scholz, M. S. (2019). Fast, Efficient, and Versatile Synthesis of 6-amino-5-carboxamidouracils as Precursors for 8-Substituted Xanthines. *Frontiers in chemistry*, 7, 56. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00056>
- [4] Mykhalchenko, E. K., Aleksandrova, K. V., & Levich, S. V. (2016). Syntez i fizyko-khimichni vlastyivosti 3-benzyl-8-propylksantynu ta yoho vodorozchynnykh soli [Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthine and its water-soluble salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 26-30. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.62005>
- [5] Aleksandrova, K. V., Levich, S. V., Belenichev, I. F., & Shkoda, A. S. (2015). Research of energotropic properties of 3-benzylxanthine derivative-prospective neuroprotector. *International Journal of Pharmacy*, 5(1), 1-4.
- [6] Suravajhala, R., Poddar, R., Nallapeta, S., & Ullah, S. (2014). Xanthine Derivatives: A Molecular Modeling Perspective. In P. B. Kavi Kishor, R. Bandopadhyay, P. Suravajhala (Eds.), *Agricultural Bioinformatics* (pp. 283-291). Springer, New Delhi. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1880-7_17
- [7] Monteiro, J. P., Alves, M. G., Oliveira, P. F., & Silva, B. M. (2016). Structure-Bioactivity Relationships of Methylxanthines: Trying to Make Sense of All the Promises and the Drawbacks. *Molecules*, 21(8), 974. <https://doi.org/10.3390/molecules21080974>
- [8] Levich, S. V., Shkoda, O. S., Kamyshnyi, O. M., Aleksandrova, K. V., & Polischuk, N. M. (2013). 2-(3-benzyl-8-methylksantyn-7-il)-N-[[1E,2E]-3-(5-nitrofur-2-il)prop-2-ene-1-iliden]-atsetohid-razyd, yakyy vyvialiaie antymikrobnu diiu [2-(3-benzyl-8-methylxanthine-7-yl)-N-[[1E,2E]-3-(5-nitrofur-2-yl)prop-2-ene-1-yliden]-acetohydrazide exhibiting antimicrobial action]. Ukraine Patent UA 83840.
- [9] Aleksandrova, K. V., Mykhalchenko, Ye. K., & Levich, S. V. (2017). Vyvchennia protymikrobnnykh ta protyhrybkovykh vlastyivostei 7-zamishchenykh 3-benzyl-8-propylksantyniv [Study of antimicrobial and antifungal properties of 7-substituted 3-benzyl-8-propylxanthines]. *Medychnyi forum*, (10), 9-12. [in Ukrainian].
- [10] Way2Drug. (n.d.). PASS Online. [Way2Drug.com. http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline](http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline)
- [11] Aleksandrova, K. V., Mykhalchenko, Ye. K., Pruhlo, Ye. S., & Sinchenko, D. M. (2018). Hidrazyd 3-benzyl-8-propylksantyn-7-il atsetatnoi kysloty, yakyy vyvialiaie diuretychnu diiu [3-Benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid hydrazide, which has a diuretic effect]. Ukraine Patent UA 128510. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=251158>
- [12] Mykhalchenko, Ye., Aleksandrova, K., Shkoda, O., & Pruglo, Ye. (2019). Prospective biological active compounds among 7-substituted of 3-benzyl-8-propylxanthines for treatment of metabolic syndrome pathologies. *EUREKA: Health Sciences*, (5), 52-58. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00988>



Characteristic of the chemical composition of *Artemisia pontica* L.

O. I. Panasenko^{1,F}, V. I. Mozul^{1,A,B,E}, O. M. Denysenko^{1,C,E}, I. I. Aksonova^{1,C,D}, T. V. Oberemko^{2,B}

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ² LLC "PMD-UKRAINE", Kyiv

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

The aim of this work is to determine the qualitative and quantitative characteristics of biologically active compounds of *Artemisia pontica* L. Definition prospects of medicinal herbal raw materials in the treatment of diseases.

Materials and methods. Research material (*Artemisia pontica* L. herb) was collected in August 2019 in the Zaporizhzhia region, Ukraine. The tincture was obtained by maceration. So, the tincture was being extracted with methyl alcohol at room temperature for 10 days. The tincture was extracted with methyl alcohol at room temperature for 10 days according to the method of preparing tinctures. The study of the chemical composition of tincture of *Artemisia pontica* L. was carried out using gas chromatograph Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) with mass spectrometric detector Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA) and chromatographic column DB-5ms (30 m × 250 μm × 0.25 μm).

Results. 26 compounds were identified by analysis. Compounds such as n-hexadecanoic acid (16.71 %), 9,12,15-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid (13.29 %), 2-(4a,8-dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-propionic acid (8.80 %), 8-nitro-(1H)quinolin-4-ol-2-one (6.45 %) and neophytadiene (4.66 %) prevail in tincture. A literature review showed that n-hexadecanoic acid stimulates anti-inflammatory processes in human immune cells through TLR4 receptors, it has antitumor and antidiabetic activity and it also has anti-inflammatory effects. Derivatives of 9,12,15-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid are used in diabetes therapy. 2-(4a,8-Dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-propionic acid is an immunosuppressant and probably improves tissue insulin sensitivity. In addition, it is necessary to underline the presence of neophytadiene that has an anti-inflammatory effect. The presence of β-phellandrene provides insecticidal and eucalyptol anti-inflammatory effects.

Conclusions. Considering the individual actions of the individual components, *Artemisia pontica* L. herb can be recommended for further research on its anti-inflammatory, antidiabetic, and antitumor effects.

Key words: *Artemisia pontica*, chromato-mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 23–28

Характеристика хімічного складу *Artemisia pontica* L.

О. І. Панасенко, В. І. Мозуль, О. М. Денисенко, І. І. Аксьонова, Т. В. Оберемко

Мета роботи – встановлення якісних і кількісних характеристик біологічно активних сполук *Artemisia pontica* L.; визначення перспектив використання лікарської рослинної сировини для лікування захворювань.

Матеріали та методи. Матеріал для дослідження (*Artemisia pontica* L. трава) зібраний у серпні 2019 р. у Запорізькій області. Настойку одержували методом мацерації. Сировину екстрагували метиловим спиртом за кімнатної температури протягом 10 днів за способом приготування настоек. Хімічний склад настоек *Artemisia pontica* L. вивчали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B GC System (Agilent, Санта-Клара, Каліфорнія, США) з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, США) та хроматографічної колонки DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм).

Результати. Під час аналізу встановили 26 сполук. У настійці переважали такі сполуки, як н-гексадеканова кислота (16,71 %), 9,12,15-(Z,Z,Z)-октадекатрієнова кислота (13,29 %), 2-(4а,8-диметил-7-оксо-1,2,3,4,4а,7-гексагідронафтален-2-іл)-пропіонова кислота (8,80 %), 8-нітро-(1Н) хінолін-4-ол-2-он (6,45 %) та неофітадієн (4,66 %). Огляд фахової літератури показав, що н-гексадеканова кислота стимулює протизапальні процеси в імунних клітинах людини через рецептори TLR4, має протипухлинну, протидіабетичну та протизапальну дію.

Похідні 9,12,15-(Z,Z,Z)-октадекатрієнової кислоти використовують у терапії діабету. 2-(4а,8-диметил-7-оксо-1,2,3,4,4а,7-гексагідронафтален-2-іл)-пропіонова кислота є імунодепресантом і, ймовірно, поліпшує чутливість тканин до інсуліну. Необхідно підкреслити наявність неофітадієну, який має протизапальну дію. Наявність β-фелландрену та еваліптолу забезпечує інсектицидну та протизапальну дію відповідно.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226743>

UDC 615.322:582.998.16-119.2

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226743](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226743)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 23–28

Key words: *Artemisia pontica*, chromato-mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

*E-mail: bruttik2@gmail.com

Received: 05.11.2020 // Revised: 17.11.2020 // Accepted: 23.11.2020

Висновки. Враховуючи індивідуальні дії окремих компонентів, *Artemisia pontica* L. траву можна рекомендувати для наступних досліджень щодо її протизапальної, протидіабетичної та протипухлинної дії.

Ключові слова: *Artemisia pontica*, хромато-мас-спектроскопія, компонентний склад, кількісний вміст.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 23–28

Характеристика химического состава *Artemisia pontica* L.

А. И. Панасенко, В. И. Мозул, О. Н. Денисенко, И. И. Аксёнова, Т. В. Оберемко

Цель работы – определение качественных и количественных характеристик биологически активных соединений *Artemisia pontica* L.; определение перспектив использования лекарственного растительного сырья для лечения заболеваний.

Материалы и методы. Материал для исследования (травя *Artemisia pontica* L.) собран в августе 2019 г. в Запорожской области, Украина. Настойку получали путем мацерации. Сырье экстрагировали метиловым спиртом при комнатной температуре в течение 10 дней согласно методу приготовления настоек. Химический состав настойки *Artemisia pontica* L. изучали с помощью газового хроматографа Agilent 7890B GC System (Agilent, Санта-Клара, Калифорния, США) с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, США) и хроматографической колонки DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм).

Результаты. В ходе анализа установлены 26 соединений. В настойке преобладали такие соединения, как н-гексадекановая кислота (16,71 %), 9,12,15-(Z,Z,Z)-октадекатриеновая кислота (13,29 %), 2(4а,8-диметил-7-оксо-1,2,3,4,4а,7-гексагидронафтален-2-ил)-пропионовая кислота (8,80 %), 8-нитро(1H)-хинолин-4-ол-2-он (6,45 %) и неофитадиен (4,66 %). Обзор научной литературы показал, что н-гексадекановая кислота стимулирует противовоспалительные процессы в иммунных клетках человека через рецепторы TLR4, обладает противоопухолевым, противодиабетическим и противовоспалительным действиями. Производные 9,12,15-(Z, Z, Z)-октадекатриеновой кислоты используют в терапии диабета. 2(4а,8-диметил-7-оксо-1,2,3,4,4а,7-гексагидронафтален-2-ил)-пропионовая кислота – иммунодепрессант, вероятно, улучшает чувствительность тканей к инсулину. Следует отметить наличие неофитадиена, который обладает противовоспалительным действием. Наличие β-фелландрена и эвкалиптола обеспечивает инсектицидное и противовоспалительное действие соответственно.

Выводы. Учитывая индивидуальные действия каждого компонента, *Artemisia pontica* L. траву можно рекомендовать для дальнейших исследований на противовоспалительное, противодиабетическое и противоопухолевое действия.

Ключевые слова: *Artemisia pontica*, хромато-масс-спектроскопія, компонентний склад, кількісний вміст.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 23–28

The genus *Artemisia* L. includes more than 400 species that belong to the Asteraceae family. *Artemisia pontica* L. is a shrub with a height of 40–100 cm with a creeping rhizome and a lignified stem in the lower part, densely leafy from the middle and above [1].

This is an ornamental plant. It is distributed mainly in the southern part of Central and Eastern Europe. In Ukraine, *Artemisia pontica* L. is found in Mykolaiv, Odesa, and Zaporizhzhia regions. It grows in dry meadows, clearings, forest edges, and the steppes [2].

It is used in medicine as an antiseptic for the oral cavity (Maraslavin, Bulgaria). Research data revealed the presence of anti-inflammatory, analgesic, wound healing, antifungal, and antimicrobial effects [3,4].

Artemisia pontica L. was previously cultivated as a spicy-aromatic plant in Western Europe and North America. Although *Artemisia pontica* L. is grown as an ornamental plant in gardens, it can also be used as feed for small livestock, horses, and camels [5].

There are evident facts that plants of the genus *Artemisia* L. have anthelmintic, antibacterial, antifungal, repellent, narcotic [6–8], antioxidant [9–11] properties. However, they also have toxic effects [6,12].

Despite the potential perspective of using this plant in medicine, the chemical composition of *Artemisia pontica* L. populations that grow in Ukraine is not well investigated. Before the research of the chemical composition of the herb *Artemisia pontica* L. was conducted.

Aim

To determine the qualitative and quantitative characteristics of biologically active compounds of *Artemisia pontica* L. Definition prospects of medicinal herbal raw materials in the treatment of diseases.

Materials and methods

Plant materials. Research material (*Artemisia pontica* L. herb) was collected in August 2019 in the Zaporizhzhia region. Herbarium samples were deposited at the herbarium of the Faculty of Pharmacy of Zaporizhzhia State Medical University.

Extraction. According to the general method of preparing tinctures, the tincture was obtained by maceration. The tincture was being extracted with methyl alcohol at room temperature for 10 days [13]. Then 0.1 ml of tincture was placed in a 1 ml micro flask and was brought with methanol to 0.5 ml.

Equipment. The completeness of the reactions and the individuality of the resulting compounds were controlled by the gas chromatograph Agilent 7890B with a 5977B mass spectrometry detector. The column was DB-5ms 30 m × 250 μm × 0.25 μm with length. The gas-carrier speed (helium) was 1.6 ml/min. Injection volume was 0.5 μl. The separation of the flow was 1:50. The temperature of the sampling unit was 230 °C → 12 °C/s → 275 °C. Thermostat temperature: programmable, 240 °C (1-minute

delay) → 5 °C/min → 280 °C (1-minute delay). The total time of examination were 10 min. Temperature of interface GS/MS – 280 °C; ion sources – 230 °C; quadrupole mass analyzer – 150 °C. Type of ionization: EI with an electron energy of 70 eV. The range of mass numbers that was scanned: 30–500 m/z.

Results

It was found that the methanol tincture of *Artemisia pontica* L. contains 26 different components. Among them, it was identified: 5 fatty acids (41.24 %), terpenoids of different classes – 16 (29.83 %), heterocyclic compounds – 2 (7.67 %), alkenes – 1 (6.33 %), triterpenes of carboxylic acids – 1 (1.23 %), cycloalkane alcohol – 1 (0.89 %).

Compounds such as N-hexadecanoic acid (16.71 %), 9,12,15-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid (13.29 %), 2-(4a,8-dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-pro-

pionic acid (8.80 %), 8-nitro-(1H)quinolin-4-ol-2-one (6.45 %) and neophytadiene (4.66 %) are quantitatively prevail among the total content of all components.

The results of the study are in *Table 1*.

Such components as n-hexadecanoic acid with a retention time of 16.27 min and 9,12,15-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid (RT = 17.917 min) were identified on chromatogram of the components of *Artemisia pontica* L. (*Fig. 1*).

Discussion

The populations of *Artemisia pontica* L. that grow on the territory of Ukraine differ significantly from the populations of other countries in chemical composition. The main active ingredients of the Kazakhstan fraction are flavonoids 7-O-methyl- and 4',7-di-O-methyl-esters of apigenin [14], while the Ukrainian fraction is dominated by fatty acids. Regarding the study of the component composition of water extracts of other *Arte-*

Table 1. Qualitative and quantitative composition of biologically active substances of *Artemisia pontica* L.

	RT, min	Compound Label	Area Sum %
1.	4.125	β-phellandrene	3.69
2.	4.914	Eucalyptol	3.37
3.	5.412	2-methyl-5-(1-methylethyl)-, (1α, 2β, 5α)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol	0.95
4.	5.761	(1R,4R,5S)-1-isopropyl-4-methoxy-4-methylbicyclo[3.1.0]hexane	1.37
5.	6.879	endo-borneol	1.25
6.	7.176	L-α-terpineol	1.1
7.	10.129	1-deoxy-inositol	0.89
8.	12.326	Caryophyllene oxide	1.22
9.	12.596	Quinic acid	1.23
10.	13.205	Neointermedeol	1.82
11.	14.011	Chamazulene	1.26
12.	14.164	Tetradecanoic acid	0.92
13.	14.903	1-heptatriacotanol	1.71
14.	15.006	Neophytadiene	4.66
15.	15.257	Phytol, acetate*	1.21
16.	15.449	Phytol, acetate*	1.91
17.	15.757	8-nitro-(1H)quinolin-4-ol-2-one	6.45
18.	16.27	n-hexadecanoic acid	16.71
19.	17.215	4-(3-mercapto-4-methyl-5-(4H-1,2,4-triazolyl))-pyridine	1.22
20.	17.364	2-(4a,8-dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-propionic acid	8.8
21.	17.689	Phytol	4.4
22.	17.917	9,12-(Z,Z)-octadecadienoic acid	1.52
23.	17.978	9,12,15-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid	13.29
24.	18.212	2,6,10,15,19,23-(all-E)-hexamethyl-1,6,10,14,18,22-tetracosahexaen-3-ol	2.07
25.	18.787	1-heptatriacotanol	2.5
26.	22.837	17-pentatriacontene	1.67

*: these compounds are believed to be isomers.

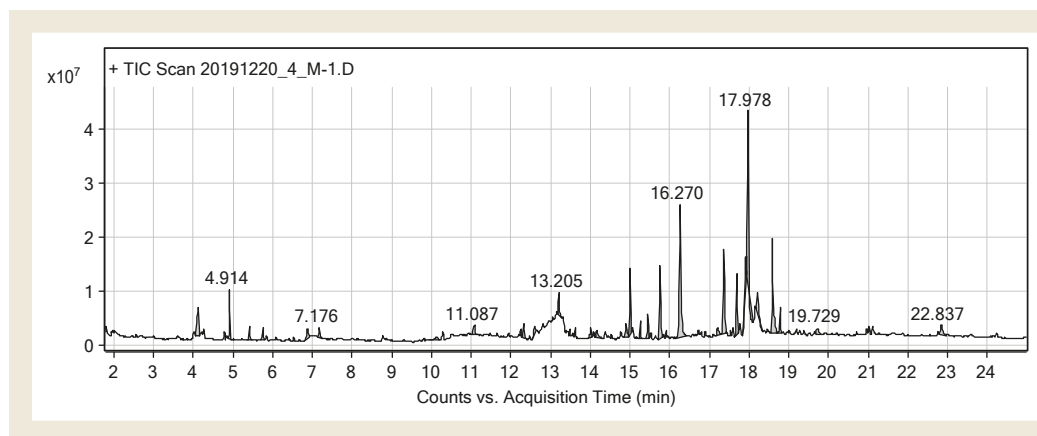


Fig. 1. Chromatogram of *Artemisia pontica* L. components.

misia L. species, Russian scientists found that laminitol was the dominant component of aqueous extracts of *A. absinthium* L., *A. latifolia* Ledeb., *A. armeniaca* Lam. [15].

Considering the terpenoid fraction, the majority of the Ukrainian population are β -phellandrene and eucalyptol. Cimol and 1,8-cineole prevail in Siberian populations [16]; α -thujone [17] dominates in Moroccan population; 1,8-cineole and camphor prevail in Bulgarian population [18].

It should be noted that the terpenoid fraction of *Artemisia pontica* L. was significantly different in chemical composition from the other representatives of the genus *Artemisia* L. For example, *A. absinthium* L. had the highest β -myrcene content, *A. austriaca* Jacq. had camphor [9], and *A. frigida* Willd. had 1,8-cineole and camphor, *A. argrophylla* contained artemisia ketone and artemisia alcohol acetate [19].

The literature review illustrated that n-hexadecanoic acid (palmitic acid) was the most common fatty acid in nature, which was a part of the glycerides of most animal fats, vegetable oils, and waxes. It had stimulated anti-inflammatory processes in human immune cells through TLR4 receptors [20], it had antitumor and antidiabetic activity [21] and it also had anti-inflammatory effects [22].

9,12,15-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid was an isomer of 5,9,12-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid that was better known as pinolenic acid. It had been established that pinolenic acid can affect immune processes [23], and was a dual FFA1/FFA4 agonist with potential effect against metabolic diseases such as insulin resistance and type 2 diabetes [24].

There was also experimental data on the presence of cholesterol-lowering effect on the LDL receptor activity of human hepatoma HepG2 cells [25]. Investigations of pinolenic acid as an inhibitor of human breast cancer MDA-MB-231 cell metastasis in vitro may be perspective [26].

2-(4a,8-dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-propionic acid was a propionic acid derivative that was known to be lowers fatty acids content in liver and plasma, reduces food intake, exerts immunosuppressive actions and probably improves tissue insulin sensitivity [27].

In addition, it was necessary to underline the presence of neophytadiene that has an anti-inflammatory effect [28].

The presence of β -phellandrene provides insecticidal [29] and eucalyptol anti-inflammatory effect [30,31].

Considering the given all the above the herb *Artemisia pontica* L. can be recommended for further studies due to its anti-inflammatory, antidiabetic and antitumor effects.

Conclusions

1. For the first time the qualitative and quantitative composition of the components of the *Artemisia pontica* L. herb that grows in Ukraine was established by using a gas chromatogram;

2. It was identified 26 components that belong to different classes of biologically active compounds;

3. The quantitative content was dominated by n-hexadecanoic acid (16.71 %), 9,12,15-(Z,Z,Z)-octadecatrienoic acid (13.29 %), 2-(4a,8-dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-propionic acid (8.80 %), 8-nitro-(1H)quinolin-4-ol-2-one (6.45 %), and neophytadiene (4.66 %). Considering their biological effect, the studied raw materials can be recommended for further studies on anti-inflammatory, antidiabetic, and antitumor effects.

Prospects for further research. The herb of *Artemisia pontica* L. is a source of biologically active substances that have anti-inflammatory, antidiabetic and antitumor effects.

Funding

The research is an integral part of the joint complex work of Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany of Zaporizhzhia State Medical University.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

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

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

Mozul V. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Denysenko O. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Aksonova I. I., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3534-700X](https://orcid.org/0000-0002-3534-700X)

Oberemko T. V., Director of LLC "PMD-UKRAINE", Kyiv.

Відомості про авторів:

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

Мозуль В. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Денисенко О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Аксёнова І. І., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Оберемко Т. В., директор ТОВ «ФМД-Україна», м. Київ.

Сведения об авторах:

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мозуль В. И., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Денисенко О. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Аксёнова И. И., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Оберемко Т. В., директор ТОВ «ФМД-Україна», г. Киев.

References

- [1] *Artemisia pontica* L. (n.d.). The Plant List. <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/gcc-3675>
- [2] Komarov, V. L., Shishkina, B. K., & Bobrova, E. G. (Eds.). (1961). *Flora SSSR* [Flora of the USSR] (Vol. 26). Izd. Akad. Nauk SSSR. [in Russian].
- [3] *Maraslavin*®. (n.d.). Compendium – likarski preparaty. <https://compendium.com.ua/info/154085/maraslavin-sup-sup/>
- [4] Savchenko, L. N., Marinina, T. F., & Lukashuk, S. P. (2012). Sovremennye podkhody k lecheniyu i profilaktiki zabolevaniy parodontal [Modern approaches to the treatment and prevention of periodontal disease]. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 14(5), 758-760. [in Russian].
- [5] Chopik, V. I., Dudchenko, L. G., & Krasnova, A. N. (1983). *Dikorastushchie poleznye rasteniya Ukrainy* [Wild useful plants of Ukraine]. Kiev: Naukova dumka. [in Russian].
- [6] Rezaeinodehi, A., & Khangholi, S. (2008). Chemical composition of the essential oil of *Artemisia absinthium* growing wild in Iran. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 11(6), 946-949. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2008.946.949>
- [7] Dhen, N., Majdoub, O., Souguir S., Tayeb, W., Laarif A., & Chaieb, I. (2014). Chemical composition and fumigant toxicity of *Artemisia absinthium* essential oil against *Rhyzopertha dominica* and *Spodoptera littoralis*. *Tunisian Journal of Plant Protection*, 9(1), 57-65.
- [8] Khangholi, S., & Rezaeinodehi, A. (2008). Effect of drying temperature on essential oil content and composition of sweet wormwood (*Artemisia annua*) growing wild in Iran. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 11(6), 934-937. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2008.934.937>
- [9] Altunkaya, A., Yildirim, B., Ekici, K., & Terzioğlu, Ö. (2014). Determining essential oil composition, antibacterial and antioxidant activity of water wormwood extracts. *GIDA*, 39(1), 17-24.
- [10] Riahi, L., Chograni, H., Elferchichi, M., Zaouali, Y., Zoghalmi, N., & Mliki, A. (2013). Variations in Tunisian wormwood essential oil profiles and phenolic contents between leaves and flowers and their effects on antioxidant activities. *Industrial Crops and Products*, 46, 290-296. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.01.036>
- [11] Msaada, K., Salem, N., Bachrouch, O., Bousselmi, S., Tammar, S., Alfaify, A., Sane, K. A., Ammar, W. B., Azeiz, S., Brahim, A. H., Hammami, M., Selmi, S., Limam, F., & Marzouk, B. (2015). Chemical Composition and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Wormwood (*Artemisia absinthium* L.) Essential Oils and Phenolics. *Journal of Chemistry*, 2015, Article ID 804658. <https://doi.org/10.1155/2015/804658>
- [12] Judzientiene, A., Budiene, J., Giricyte, R., Masotti, V., & Lafont-Schwob, I. (2012). Toxic Activity and Chemical Composition of Lithuanian Wormwood (*Artemisia absinthium* L.) Essential Oils. *Records of Natural Products*, 6(2), 180-183.
- [13] Ministry of Health of Ukraine. (1993, September 7). *Pro zatverdzhennia Instruksii po pryhotuvanni v aptekakh likarskykh form z ridkym dyspersiynym seredovyschem* [About the statement of the Instruction on preparation in drugstores of dosage forms with the liquid dispersion environment (No. 197)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0197282-93#Text>
- [14] Talzhanov, N. A., Sadyrbekov, D. T., Smagulova, F. M., Tkachev, A. V., Atazhanova, G. A., Tuleuov, B. I., & Adekenov, S. M. (2005). Components of *Artemisia pontica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 41, 178-181.
- [15] Rzhetskii, S. G., Potapov, M. A., Shikhaliev, Kh. S., & Fedulova, T. P. (2019). Analiz komponentnogo sostava vodnykh ekstraktov *Artemisia absinthium* L., *Artemisia armeniaca* Lam., i *Artemisia latifolia* Ledeb. [Analysis of the component composition of aquatic extracts *Artemisia absinthium* L., *Artemisia armeniaca* Lam., and *Artemisia latifolia* Ledeb.]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, (4), 285-292. [in Russian]. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2019045149>
- [16] Khanina, M. A., Serykh, E. A., Korolyuk, A. Yu., Bel'chenko, L. A., Pokrovskii, L. M., & Tkachev, A. V. (2000). Sostav efirnogo masla sibirskikh popul'yatsii *Artemisia pontica* L. – perspektivnogo lekarstvennogo rasteniya [Essential oil composition of siberian populations *Artemisia pontica* L.]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, (3), 85-94. [in Russian].
- [17] Derwich E., Benziane Z., Boukir A. (2009). Chemical compositions and insecticidal activity of essential oils of three plants *Artemisia* SP: *Artemisia herba-alba*, *Artemisia absinthium* and *Artemisia Pontica* (Morocco). *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry*, 8(11), 1202-1211.
- [18] Bos, R., Stojanova, A. St., Woerdenbag, H. J., Koulman, A., & Quax, W. J. (2005). Volatile components of the aerial parts of *Artemisia pontica* L. grown in Bulgaria. *Flavour and Fragrance Journal*, 20(2), 145-148. <https://doi.org/10.1002/ffj.1399>
- [19] Korolyuk, E. A., & Tkachev, A. V. (2010). Chemical Composition of the Essential Oil from Two Wormwood Species *Artemisia frigida* and *Artemisia argyrophylla*. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2010, 36(7), 884-893. <https://doi.org/10.1134/S1068162010070162>
- [20] Nicholas, D. A., Zhang, K., Hung, C., Glasgow, S., Aruni, A. W., Unteraehrer, J., Payne, K. J., Langridge, W., & De Leon, M. (2017). Palmitic acid is a toll-like receptor 4 ligand that induces human dendritic cell secretion of IL-1β. *PLoS one*, 12(5), e0176793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176793>
- [21] Thirunavukkarasu, K., Rajkumar, P., Selvaraj, S., & Kumaresan, S. (2016). GC-MS analysis of *Gymnema sylvestre* leaves methanolic extract for antidiabetic and anticancer drug identification. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 1011-1013.
- [22] Aparna, V., Dileep, K. V., Mandal, P. K., Karthe, P., Sadasivan, C., & Haridas, M. (2012). Anti-inflammatory property of n-hexadecanoic acid: structural evidence and kinetic assessment. *Chemical biology & drug design*, 80(3), 434-439. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01418.x>
- [23] Matsuo, N., Osada, K., Kodama, T., Lim, B. O., Nakao, A., Yamada, K., & Sugano, M. (1996). Effects of gamma-linolenic acid and its positional isomer pinolenic acid on immune parameters of brown-Norway rats. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 55(4), 223-229. [https://doi.org/10.1016/s0952-3278\(96\)90002-2](https://doi.org/10.1016/s0952-3278(96)90002-2)
- [24] Christiansen, E., Watterson, K. R., Stocker, C. J., Sokol, E., Jenkins, L., Simon, K., Grundmann, M., Petersen, R. K., Wargent, E. T., Hudson, B. D., Kostenis, E., Ejsing, C. S., Cawthorne, M. A., Milligan, G., & Ulven, T. (2015). Activity of dietary fatty acids on FFA1 and FFA4 and characterisation of pinolenic acid as a dual FFA1/FFA4 agonist with potential effect against metabolic diseases. *The British journal of nutrition*, 113(11), 1677-1688. <https://doi.org/10.1017/S000711451500118X>
- [25] Lee, J. W., Lee, K. W., Lee, S. W., Kim, I. H., & Rhee, C. (2004). Selective increase in pinolenic acid (all-cis-5,9,12-18:3) in Korean pine nut oil by crystallization and its effect on LDL-receptor activity. *Lipids*, 39(4), 383-387. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1242-2>

- [26] Chen, S. J., Hsu, C. P., Li, C. W., Lu, J. H., & Chuang, L. T. (2011). Pinolenic acid inhibits human breast cancer MDA-MB-231 cell metastasis in vitro. *Food chemistry*, 126(4), 1708-1715. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.12.064>
- [27] Al-Lahham, S. H., Peppelenbosch, M. P., Roelofsen, H., Vonk, R. J., & Venema, K. (2010). Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochimica et biophysica acta*, 1801(11), 1175-1183. <https://doi.org/10.1016/j.bbajip.2010.07.007>
- [28] Bhardwaj, M., Sali, V. K., Mani, S., & Vasanthi, H. R. (2020). Neophytadiene from *Turbinaria ornata* Suppresses LPS-Induced Inflammatory Response in RAW 264.7 Macrophages and Sprague Dawley Rats. *Inflammation*, 43(3), 937-950. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01179-z>
- [29] Cheng, Z., Jiang, J., Yang, X., Chu, H., Jin, M., Li, Y., Tao, X., Wang, S., Huang, Y., Shang, L., Wu, S., Hao, W., & Wei, X. (2017). The research of genetic toxicity of β -phellandrene. *Environmental toxicology and pharmacology*, 54, 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.06.011>
- [30] Juergens, U. R., Dethlefsen, U., Steinkamp, G., Gillissen, A., Repges, R., & Vetter, H. (2003). Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory medicine*, 97(3), 250-256. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1432>
- [31] Juergens, U. R., Engelen, T., Racké, K., Stöber, M., Gillissen, A., & Vetter, H. (2004). Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 17(5), 281-287. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2004.06.002>



Хромато-мас-спектроскопія настоек із надземної частини валеріани лікарської

В. М. Одинцова^{ID*E,F}, В. І. Кокітко^B, В. Г. Корнієвська^{ID^A}, Ю. І. Корнієвський^{ID^D}, Є. О. Карпун^{ID^C}

Запорізький державний медичний 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

Офіційною лікарською рослинною сировиною є підземні органи – валеріани корені (*Valerianae radix*). У збірному циклі *Valeriana officinalis* L. s.l. виявили понад 1000 сполук, із них ідентифікували не менше ніж 500 природних речовин органічного та неорганічного походження: вуглеводи, амінокислоти, ліпіди, вітаміни, ферменти, фенольні сполуки, ефірну олію, іридоїди, алкалоїди, стероїди. Надземна частина валеріани – джерело різноманітних флавоноїдів, що характеризуються вираженими антиоксидантними властивостями та специфічною фармакотерапевтичною активністю.

Мета роботи – за допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настоек валеріани, виготовлених із надземної частини *V. tuberosa* L., *V. stolonifera* Czern (Канцерівська балка, Запорізька обл., Україна) та *V. officinalis* L. (м. Лодзь, м. Бидгощ, Польща).

Матеріали та методи. Для експериментальних досліджень обрали зразки настоек з надземної частини дикорослих видів *V. tuberosa* L., *V. stolonifera* Czern (Канцерівська балка, м. Запоріжжя, Україна) та *V. officinalis* L. (дослідне поле медичного університету, м. Лодзь, паркова зона м. Бидгощ, Польща) за традиційною виробничою рецептурою виготовлення настоек (1 : 5). Компонентний склад настоек валеріани досліджували за допомогою газового хроматографа 7890В із мас-спектрометричним детектором 5977В.

Результати. За допомогою хромато-мас-спектрометрії в настойках валеріани ідентифікували компонентний склад: у настойці з надземної частини *V. officinalis* м. Лодзь (Польща) визначили 54 компоненти, з *V. tuberosa* – 50, *V. stolonifera* – 46, *V. officinalis* м. Бидгощ (Польща) – 30. Під час аналізу хроматограм чотирьох настоек валеріани ідентифікували 118 компонентів, п'ять із них наявні в усіх настойках, що досліджували, 12 компонентів виявили у трьох настойках, 22 компоненти – у двох настойках. Відзначимо, що 10 сполук у настойках визначені у великій кількості, їхній вміст становить 10,91–30,02 %.

Висновки. Аналізуючи дані газової хроматографії, з'ясували: настойки валеріани відрізняються і за кількісним, і за якісним складом. Із надземної частини *Valeriana officinalis*, яка заготовлена у м. Лодзь і м. Бидгощ (Польща), збігаються 17 компонентів. У настойках, виготовлених із трави, що заготовлена в Україні, збігаються 10 компонентів. Найбільший вміст у всіх чотирьох настойках за площами піків та часом утримання встановлений для butanoic acid, 3-methyl – від 4,01 % до 16,78 %; 9,12,15-octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z) – від 0,47 % до 7,09 %; dihydroxyacetone – від 0,37 % до 5,69 %, quinic acid – від 0,30 % до 4,66 %. У трьох настойках ідентифікували cyclododecane, 1,5,9-tris(acetoxy)-, вміст якого становив 30,56–14,56 %. Результати дослідження підтверджують доцільність використання надземної частини *Valeriana officinalis* як сировини з великим виходом товарної маси, різноманітним вмістом біологічно активних речовин для наступних фармакогностичних досліджень для створення нових лікарських засобів і фітопрепаратів.

Ключові слова: *Valeriana officinalis*, настойка валеріани, хромато-мас-спектроскопія, компонентний склад, кількісний вміст.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 29–38

Chromato-mass spectroscopy of tinctures of *Valeriana officinalis* aerial part

V. M. Odyntsova, V. I. Kokitko, V. H. Korniiivska, Yu. I. Korniiievskiy, Ye. O. Karpun

Underground Valerian roots (*Valerianae radix*) are officinal raw materials. More than 1000 compounds were detected in *Valeriana officinalis* L. s.l., of which no less than 500 natural substances of organic and inorganic origin were identified, among them – carbohydrates, amino acids, lipids, vitamins, enzymes, phenolic compounds, essential oil, iridoids, alkaloids, steroids. The aerial part of Valerian is a source of various flavonoids with pronounced antioxidant properties and specific pharmacotherapeutic activity.

The aim of the research is to determine, by means of gas chromatography, component composition of Valerian tinctures, made of the aerial part of *V. tuberosa* L., *V. stolonifera* Czern (Kantserivska balka, Zaporizhzhia region, Ukraine) and *V. officinalis* L. (Łódź, Bydgoszcz, Poland).

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226749>

UDC 615.451.1:[615.322:582.971.3]:074:543.42
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226749](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226749)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 29–38

Key words: *Valeriana officinalis*, Valerian tincture, gas chromatography-mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

*E-mail: odyntsova1505@gmail.com

Received: 13.10.2020 // Revised: 30.10.2020 // Accepted: 09.11.2020

Materials and methods. Tincture samples of the aerial part of wild species *V. tuberosa* L., *V. stolonifera* Czern (Kantserivska balka, Zaporizhzhia region), and *V. officinalis* L. (the experimental site of ZSMU; Łódź and Bydgoszcz in Poland) were selected for experimental studies according to the traditional production recipe for making tinctures (1 : 5). Component composition of the tinctures was studied using a 7890B gas chromatograph with a 5977B mass spectrometer detector.

Results. By means of chromatography-mass spectrometry, component composition of the *Valerian tinctures* has been identified, namely: in the tincture prepared from the aerial part of *V. officinalis* (Łódź, Poland) 54 components have been identified, *V. tuberosa* – 50; *V. stolonifera* – 46 and *V. officinalis* (Bydgoszcz, Poland) – 30. The chromatogram analysis of four *Valerian tinctures* helped to identify 118 components, 5 of which were present in all studied tinctures; 12 components were present in three tinctures; 22 components have been found in two tinctures. It should be noted that 10 components have been found in the tinctures in large quantities, their content ranging from 10.91 % to 30.02 %.

Conclusions. Analyzing the obtained data of the GC, it can be seen that *Valerian tinctures* differ both in quantitative and qualitative composition. From the aerial part of *Valeriana officinalis*, prepared in Łódź and Bydgoszcz in Poland, 17 components coincide. In the tinctures, prepared from herbs collected in Ukraine, 10 components coincide. The highest content of Butanoic acid, 3-methyl – from 4.01 % to 16.78 %; 9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z) – from 0.47 % to 7.09 %; Dihydroxyacetone – from 0.37 % to 5.69 % and Quinic acid – from 0.30 % to 4.66 % in all four tinctures by peak areas and retention time should be marked. In three tinctures Cyclododecane, 1,5,9-tris(acetoxy)- has been identified in amount of 30.56 % to 14.56 %. The obtained results confirm the expediency of using the aerial part of *Valeriana officinalis* as raw material with a large commodity yield and various contents of biologically active substances for further pharmacognostic researches for the purpose of creation of new medicines and phytopreparations.

Key words: *Valeriana officinalis*, *Valerian tincture*, gas chromatography-mass spectroscopy, component composition, quantitative content.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 29–38

Хромато-масс-спектрокопия настоек из надземной части валерианы лекарственной

В. Н. Одинцова, В. И. Кокитко, В. Г. Корниевская, Ю. И. Корниевский, Е. А. Карпун

Официальным лекарственным растительным сырьем являются подземные органы – валерианы корни (*Valerianae radix*). В сборном цикле *Valeriana officinalis* L. s.l. установлены более 1000 соединений, из них идентифицированы не менее 500 природных веществ органического и неорганического происхождения: углеводы, аминокислоты, липиды, витамины, ферменты, фенольные соединения, эфирное масло, иридоиды, алкалоиды, стероиды. Надземная часть валерианы – источник различных флавоноидов, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами и специфической фармакотерапевтической активностью.

Цель работы – с помощью газовой хроматографии определить компонентный состав настоек валерианы, изготовленных из надземной части *V. tuberosa* L., *V. stolonifera* Czern (Канцеровская балка, Запорожская обл., Украина) и *V. officinalis* L. (г. Лодзь, г. Быдгощ, Польша).

Материалы и методы. Для экспериментальных исследований выбраны образцы настойки из надземной части дикорастущих видов *V. tuberosa* L., *V. stolonifera* Czern (Канцеровская балка, г. Запорожье, Украина) и *V. officinalis* L. (опытное поле медицинского университета, г. Лодзь, парковая зона г. Быдгощ, Польша) по традиционной производственной рецептуре изготовления настоек (1 : 5). Компонентный состав настоек валерианы исследовали с помощью газового хроматографа 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B.

Результаты. С помощью хромато-масс-спектрометрии в настойках валерианы идентифицировали компонентный состав: в настойке из надземной части *V. officinalis* г. Лодзь (Польша) установили 54 компонента, из *V. tuberosa* – 50, *V. stolonifera* – 46, *V. officinalis* г. Быдгощ (Польша) – 30. В ходе анализа хроматограмм четырех настоек валерианы идентифицированы 118 компонентов, пять из них – во всех исследуемых настойках, 12 компонентов – в трех настойках, 22 компонента – в двух настойках. Следует отметить, что 10 соединений в настойках обнаружены в большом количестве, их содержание составляет 10,91–30,02 %.

Выводы. Анализируя полученные данные газовой хроматографии установили: настойки валерианы отличаются и по количественному, и по качественному составу. Из надземной части *Valeriana officinalis*, которая заготовлена в г. Лодзь и г. Быдгощ (Польша), совпадают 17 компонентов. В настойках, изготовленных из травы, которая заготовлена в Украине, совпадают 10 компонентов. Наибольшее содержание во всех четырех настойках по площадям пиков и времени удержания установлено для butanoic acid, 3-methyl – от 4,01 % до 16,78 %, 9,12,15-octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z, Z, Z) – от 0,47 % до 7,09 %; dihydroxyacetone – от 0,37 % до 5,69 %, quinic acid – от 0,30 % до 4,66 %. В трех настойках идентифицировали cyclododecane, 1,5,9-tris (acetoxy)-, содержание которого составляло 30,56–14,56 %. Результаты исследования подтверждают целесообразность использования надземной части *Valeriana officinalis* как сырья с большим выходом товарной массы, различным содержанием биологически активных веществ для дальнейших фармакогностических исследований с целью создания новых лекарственных средств и фитопрепаратов.

Ключевые слова: *Valeriana officinalis*, настойка валерианы, хромато-масс-спектрокопия, компонентный состав, количественное содержание.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 29–38

Valeriana officinalis L. s.l. – збірний вид. Історія медичного застосування валеріани корелює з її ботанічним вивченням. Ще в 1753 р. шведський лікар і ботанік Карл Лінней вперше у своїй праці «Species Plantarum» описав і дав їй сучасну назву.

За даними фахової літератури, в Україні зростають 13 видів, об'єднаних загальною назвою *Valeriana officinalis* L. s.l. [1,2]. У світі нараховують понад 200 видів валеріани. Ясність таксономії валеріани має вкрай важливе значення, оскільки використання нерівноцінної в хіміко-фармако-

логічному аспекті офіціальної сировини іноді зумовлює скептичне ставлення клініцистів до неї [3–5]. Деякі учені, як-от С. П. Боткін, І. П. Павлов, В. М. Бехтерев, Б. Є. Вотчал, Г. Ф. Ланг, вважали, що її препарати досить ефективні, на думку інших, дія цих ліків зумовлена запахом і смаком. Вотчал Б. Є. зазначав, що валеріана тільки на перший погляд не дуже ефективний заспокійливий засіб. Встановили, що вона проявляє фармакологічну дію, дещо подібну до аміназину: знімає неспокій, не має побічних ефектів, у разі правильного застосування є цінним препаратом.

За даними наших досліджень, враховуючи результати хромато-мас-спектрометрії, у збірному циклі *Valeriana officinalis* L. s.l. виявили понад 1000 сполук, із них ідентифікували не менше ніж 500 природних речовин органічного та неорганічного походження: ефірну олію, іридоїди, вуглеводи, амінокислоти, ліпіди, фенольні сполуки, вітаміни, ферменти, стероїди й алкалоїди [6,7]. Більшість із них мають заспокійливі властивості, але не настільки виражені, щоб на них базувалася стандартизація лікарської рослинної сировини. Проблема ускладнюється також тим, що головні компоненти валеріани (ізовалеріанова кислота, що зумовлює специфічний запах; борнілізовалеріанат – компонент, який домінує в ефірній олії; валепотріати (вальтрат), що викликає найбільший інтерес як переважний седативний компонент офіціальної сировини [8]) містяться в підземних органах, але складний хімічний склад надземної частини валеріани також чинить до 40 різних фармакологічних ефектів.

Надземна частина валеріани – джерело різноманітних флавоноїдів, що характеризуються вираженими антиоксидантними властивостями та специфічною фармакотерапевтичною активністю. Серед флавоноїдів компонентами надземної частини валеріани, що домінують, є флавоновий біозид діосметин (діосметин-7 рутинозид), 7-біозиди апігеніну, 3-рутинозид кверцетину, 7-глікозид лютеоліну, гідроксикоричні кислоти (п-кумарова, кавава, ферулова, ізоферулова, синапова, хлорогенова, ізохлорогенова, неохлорогенова), кумарини (умбеліферон, скополетин), ліпофільні речовини (β -каротин, хлорофіли А і В, токоферолі), вищі жирні кислоти (муринова, ізолауринова, міристинова, пентадієнова, ліноленова, ізоліноленова). Різноманітний якісний склад летких сполук листя валеріани (сесквітерпеноїди моноциклічного, біциклічного та трициклічного ряду) зумовлює заспокійливий ефект.

Мета роботи

За допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настоек валеріани, виготовлених із надземної частини *V. tuberosa* L., *V. stolonifera* Czern (Канцерівська балка, Запорізька обл., Україна) та *V. officinalis* L. (м. Лодзь, м. Бидгощ, Польща).

Матеріали і методи дослідження

Для експериментальних досліджень обрали зразки настоек з надземної частини дикорослих видів *V. tuberosa* L.,

V. stolonifera Czern (Канцерівська балка, м. Запоріжжя, Україна) та *V. officinalis* L. (дослідне поле медичного університету, м. Лодзь, паркова зона м. Бидгощ, Польща) за традиційною виробничою рецептурою виготовлення настоек (1 : 5) [9–11]. Компонентний склад настоек валеріани досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B GC System (Agilent, Санта-Клара, Каліфорнія, США) з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, США) та хроматографічної колонки DB-5ms (30 м × 250 мкм × 0,25 мкм).

Результати

За допомогою газової хроматографії здійснили аналіз компонентів настоек з надземної частини *Valeriana officinalis* L. s.p. м. Лодзь (Польща). Ідентифікували 54 компоненти, що належать до різних класів біологічно активних сполук, серед них за кількісним вмістом переважають 6 компонентів: 20.286 RT cyclododecane, 1,5,9-tris(acetoxy)- – 18,54 %; 2.596 RT butanoic acid, 3-methyl – 12,77 %; 16.587 RT hexadecanoic acid, ethyl ester – 9,05 %; 17.696 RT phytol – 8,56 %; 18.219 RT 9,12,15-octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)- – 7,09 %; 14.04 RT bicyclopentyl-1'-en-1-ol – 7,04 % (рис. 1).

Під час аналізу хроматограм і характеристики площі піків (рис. 2 і табл. 1) у настоек з надземної частини валеріани лікарської *Valeriana officinalis* L. s.p. м. Бидгощ (Польща) ідентифікували 30 компонентів. 3-поміж них у кількісному відношенні за площею піків і часом утримання вирізняються 6 компонентів: 20.286 RT cyclododecane, 1,5,9-tris(acetoxy)- – 30,02 %; 2.629 RT butanoic acid, 3-methyl – 16,78 %; 14.040 RT bicyclopentyl-1'-en-1-ol – 11,78 %; 16.588 RT, hexadecanoic acid, ethyl ester- 6,1 %; 17.696 RT phytol – 6,08 %; 18.22 RT 9,12,15-octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)- – 5,86 %. П'ять компонентів збігаються з попередньою настоекю.

У настоек з надземної частини валеріани пагононосною *Valeriana stolonifera* Czern ідентифікували 46 компонентів, із них у кількісному відношенні за площами піків і часом утримання вирізняються 6 компонентів: 17.708 RT phytol 14,1 %; 2.733 butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester – 10,91 %; 16.159 RT butanoic acid, 2-methyl-, 4-methoxy-2-(3-methyloxiranyl)phenyl ester – 6,62 %; 18.257 RT 9,12,15-octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)- – 4,66 %; 16.592 RT hexadecanoic acid, ethyl ester – 4,41 %; 2,691 RT butanoic acid, 3-methyl – 4,01 %.

У настоек з надземної частини валеріани бульбистої *Valeriana tuberosa* L. ідентифікували 50 компонентів, із них у кількісному відношенні за площами піків і часом утримання вирізняються 9 компонентів: 8.112 RT 1,2,4-butanetriol – 17,32 %; 20.286 RT cyclododecane, 1,5,9-tris(acetoxy)- – 14,56 %; 2.596 RT butanoic acid, 3-methyl- – 11,32 %; 14.04 RT bicyclopentyl-1'-en-1-ol – 7,92 %; 3.146 RT dihydroxyacetone – 5,69 %; 12.766 RT ethyl.alpha.-d-glucopyranoside – 5,15 %; 18.855 RT geranyl isovalerate – 4,99 %; 12.615 RT quinic acid – 4,66 %; 15.774 RT (2-penta-2,4-dienyl-cyclohexyl)-methanol – 4,1 %.

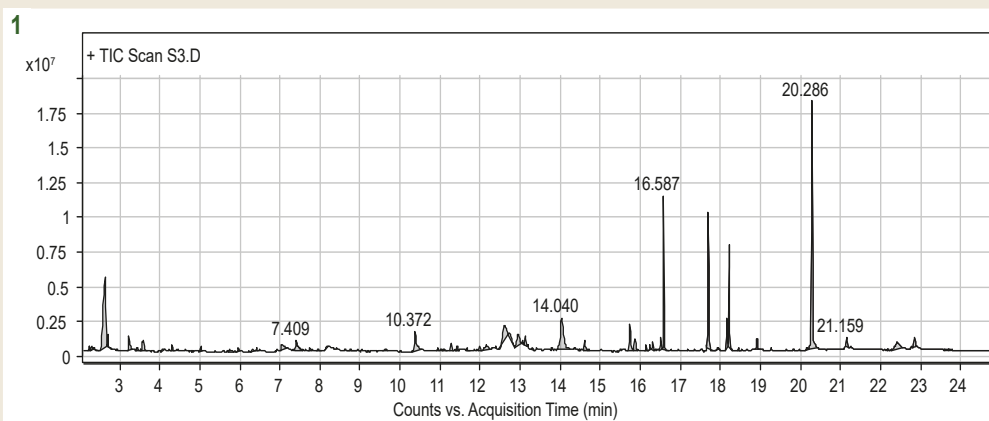


Рис. 1. Хроматограма настойки з надземної частини *Valeriana officinalis* L. s.p., м. Лодзь (Польща).

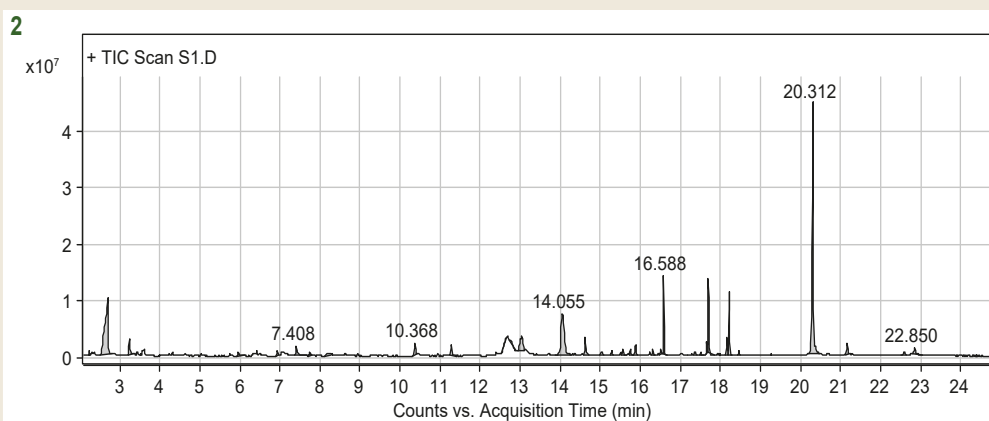


Рис. 2. Хроматограма настойки з надземної частини *Valeriana officinalis* L. s.p., м. Бидгощ (Польща).

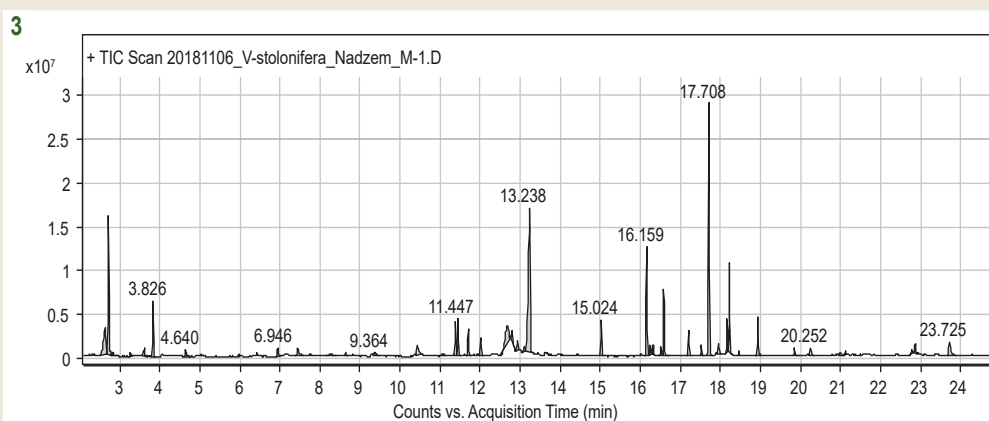


Рис. 3. Хроматограма настойки із надземної частини *Valeriana stolonifera* Czern, м. Запоріжжя, Канцерівська балка.

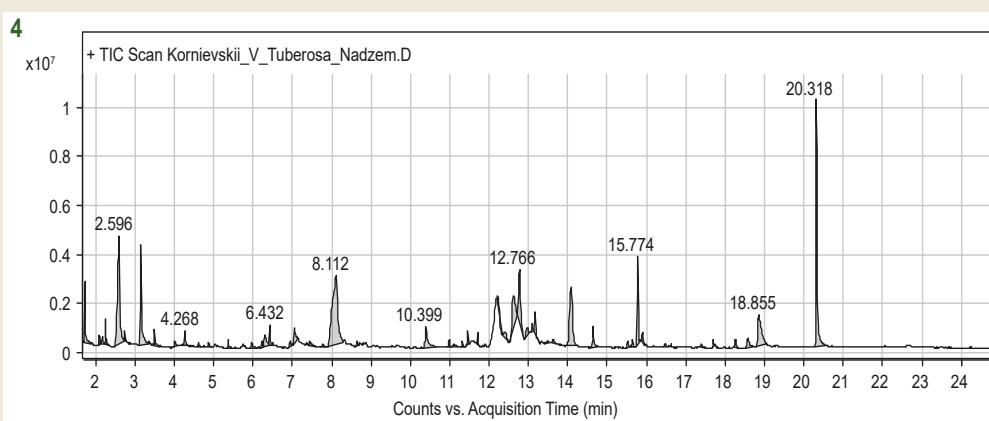


Рис. 4. Хроматограма настойки з надземної частини *Valeriana tuberosa* L., м. Запоріжжя, Канцерівська балка.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика мас-спектроскопії настоек валеріани надземної частини (Польща, Україна)

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек валеріани лікарської з сировини різних місць зростання	Формула	Україна, <i>V. tuberosa</i>	Польща, м. Бидгощ	Польща, м. Лодзь	Україна, <i>V. stolonifera</i>
1	1.732	2-Propanone, 1-hydroxy	$C_3H_6O_2$	1,92 %			
2	2.09	2,2'-Bioxirane	$C_4H_6O_2$	0,42 %			
3	2.174	2-Propanone, 1-hydroxy-	$C_3H_6O_2$	0,36 %			
4	2.234	2-Propenoic acid, oxiranylmethyl ester	$C_6H_8O_3$			0,21 %	
5	2.295	Propanoic acid, 3-(acetylthio)-2-methyl	$C_6H_{10}O_3S$			0,31 %	
6	2.362	Propanoic acid, 2-oxo-, methyl ester	$C_4H_6O_3$	0,88 %		0,23 %	
7	2.596 2.629 2.631 2.691	Butanoic acid, 3-methyl	$C_5H_{10}O_2$	11,32 %	16,78 %	12,77 %	4,01 %
8	2.705 2.719 2.733	Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester	$C_7H_{14}O_2$	0,24 %		0,40 %	10,91 %
9	2.83	2-Hexen-1-ol, (E)-	$C_6H_{12}O$				0,31 %
10	3.146 3.225 3.235 3.257	Dihydroxyacetone	$C_3H_6O_3$	5,69 %	1,82 %	1,30 %	0,37 %
11	3.436	2H-Pyran, 3,4-dihydro	C_5H_8O			0,29 %	
12	3.5	1,2-Cyclopentanedione	$C_5H_6O_2$	0,73 %			
13	3.585 3.615	Pentanoic acid, 3-methyl-	$C_6H_{12}O_2$			1,35 %	0,88 %
14	3.826	Pentanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester	$C_8H_{16}O_2$				2,68 %
15	4.007 4.062	Glycerin	$C_3H_8O_3$	0,41 %		0,22 %	
16	4.268 4.301	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	$C_4H_6O_3$	0,53 %		0,35 %	
17	4.606	2-Cyclopenten-1-one, 2-hydroxy-3-methyl-	$C_6H_8O_2$	0,23 %			
18	4.64	4H-1,2,4-Triazol-3-amine, 4-ethyl-	$C_4H_8N_4$				0,49 %
19	4.873	2,4(1H,3H)-Pyrimidinedione, dihydro-	$C_4H_6N_2O_2$	0,26 %			
20	5.02 5.025	Benzeneacetaldehyde	C_8H_8O			0,39 %	0,23 %
21	5.371	1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine	$C_3H_6N_6$	0,43 %			
22	5.736	Imidazole, 2-amino-5-[(2-carboxy)vinyl]-	$C_6H_7N_3O_2$			0,36 %	
23	5.952 5.953 5.962	Maltol	$C_6H_6O_3$	0,50 %	0,60 %	0,24 %	
24	6.228	Butanoic acid, 2-methyl-3-oxo-, ethyl ester	$C_7H_{12}O_3$	0,19 %			
25	6.299 6.315	DL-Arabinose	$C_5H_{10}O_5$	1,22 %		0,29 %	
26	6.419 6.432	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl	$C_6H_8O_4$	0,73 %		0,23 %	
27	6.935 6.946 6.948	4H-Pyran-4-one, 3,5-dihydroxy-2-methyl-	$C_6H_6O_4$	0,23 %	0,34 %		0,71 %
28	7.054 7.056	Catechol	$C_6H_6O_2$	1,00 %		1,08 %	
29	7.409 7.409 7.438 7.442	Benzofuran, 2,3-dihydro	C_8H_8O	0,46 %	1,02 %	1,33 %	0,78 %

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек валеріани лікарської з сировини різних місць зростання	Формула	Україна, <i>V. tuberosa</i>	Польща, м. Бидгощ	Польща, м. Лодзь	Україна, <i>V. stolonifera</i>
30	7.746	Decanoic acid, 3-hydroxy-, methyl ester	$C_{11}H_{22}O_3$			0,26 %	
31	7.747 7.763 7.764	1,2,3-Propanetriol, 1-acetate	$C_5H_{10}O_4$	0,23 %	0,42 %		0,19 %
32	7.96	l-Gala-l-ido-octose	$C_8H_{16}O_8$			0,20 %	
33	8.112	1,2,4-Butanetriol	$C_4H_{10}O_3$	17,32 %			
34	8.189 8.226	Hydroquinone	$C_6H_6O_2$		0,57 %	0,29 %	
35	8.248	Cyclohexanemethanethiol, .alpha.-methyl-,acetate	$C_{10}H_{18}OS$				0,51 %
36	8.634	Thiophene, 2-butyltetrahydro-	$C_8H_{16}S$				0,23 %
37	8.643	Barbituric acid, 2-thio-	$C_4H_4N_2O_2S$	0,24 %			
38	8.755	Cyclohexanone, 2-(2-butynyl)-	$C_{10}H_{14}O$			0,32 %	
39	9.364	0					0,42 %
40	9.635	Benzene, 2-fluoro-1,3,5-trimethyl-	$C_9H_{11}F$			0,25 %	
41	10.372	1,3,2-Benzodioxaborole, 2-hydroxy	$C_6H_5BO_3$			2,6 %	
42	10.399	Inosine	$C_{10}H_{12}N_4O_5$	2,46 %			
43	10.431	Benzaldehyde, 2-hydroxy-6-methyl-	$C_8H_8O_2$		1,24 %		1,12 %
44	10.941 10.98	4-(2,4,4-Trimethyl-cyclohexa-1,5-dienyl)-but-3-en-2-one	$C_{13}H_{18}O$	0,33 %		0,25 %	
45	11.064	Bicyclo[3.2.0]heptan-2-one, 6-hydroxy-5-(ethoxycarbonylmethyl)-6-vinyl-	$C_{15}H_{18}O_4$				0,27 %
46	11.091	Melezitose	$C_{18}H_{32}O_{16}$			0,20 %	
47	11.107	d-Mannose	$C_6H_{12}O_6$	0,26 %			
48	11.278 11.279	Cyclohexane, 1,3-butadienyliidene-	$C_{10}H_{14}$		1,07 %	0,63 %	
49	11.315	10,12-Octadecadiynoic acid	$C_{18}H_{28}O_2$	0,33 %			
50	11.385	2,4,6-Cycloheptatrien-1-one, 2-hydroxy-5-(1-methylethyl)-	$C_{10}H_{12}O_2$				1,78 %
51	11.422	4-Hydroxy-3-methoxybenzyl alcohol,di(methyl) ether	$C_{10}H_{14}O_3$			0,32 %	
52	11.447	Vanillin, acetate	$C_{10}H_{10}O_4$				2,25 %
53	11.459	2-Adamantanol, 2-(bromomethyl)-	$C_{11}H_{17}BrO$	0,55 %			
54	11.671 11.709	2-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyl)but-3-en-2-ol	$C_{14}H_{24}O$	0,45 %		0,23 %	
55	11.707	3-Ethoxyphenylhydrazine	$C_8H_{12}N_2O$				1,64 %
56	11.984	2,4,7,9-Tetramethyl-5-decyn-4,7-diol	$C_{14}H_{26}O_2$			0,41 %	
57	12.008	2-Adamantanol, 2-(bromomethyl)-	$C_{11}H_{17}BrO$				1,13 %
58	12.154 12.211	beta.-D-Glucopyranoside, methyl	$C_7H_{14}O_6$	0,55 %		0,99 %	
59	12.376	3-Deoxy-d-mannonic lactone	$C_6H_{10}O_5$	0,76 %			
60	12.615 12.617 12.656 12.68	Quinic acid	$C_7H_{12}O_6$	4,66 %	0,30 %	3,76 %	2,94 %
61	12.734	alpha.-D-Galactopyranoside, methyl	$C_7H_{14}O_6$			0,71 %	

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек валеріани лікарської з сировини різних місць зростання	Формула	Україна, <i>V. tuberosa</i>	Польща, м. Бидгощ	Польща, м. Лодзь	Україна, <i>V. stolonifera</i>
62	12.766 13.101	Ethyl .alpha.-d-glucopyranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆	5,15 %			0,52 %
63	12.794	0					0,61 %
64	12.929	1(2H)-Naphthalenone, octahydro-8a-methyl	C ₁₁ H ₁₈ O				0,69 %
65	12.942	3-Buten-2-one, 4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-	C ₁₃ H ₂₀ O			2,19 %	
66	12.967	1,3,5-Cycloheptatriene, 7,7-dimethyl-3- (trimethylsilyl)-	C ₁₂ H ₂₀ Si	0,86 %			
67	13.036	Benzoic acid, 3-(1-ethoxyethoxy)butyl ester	C ₁₅ H ₂₂ O ₄		3,34 %		
68	13.051	4,4,5,8-Tetramethylchroman-2-ol	C ₁₃ H ₁₈ O ₂			0,26 %	
69	13.092	0	0	0,41 %			
70	13.128 13.164	2-Furoic acid, benzyldimethylsilyl ester	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ Si-	0,98 %		0,67 %	
71	13.293	Acetamide, N-methyl-N-[4-(3-hydroxypyrrolidinyl)-2-butynyl]-	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂			0,27 %	
72	13.491	2,5-Octadecadiynoic acid, methyl ester	C ₁₉ H ₃₀ O ₂	0,23 %			
73	13.63	Melezitose	C ₁₈ H ₃₂ O ₁₆	0,22 %			
74	14.04 14.08 14.055	Bicyclopentyl-1'-en-1-ol	C ₁₀ H ₁₆ O	7,92 %	11,78 %	7,04 %	
75	14.642	cis,trans-5,9-Cyclododecadiene-cis-1,2-diol	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	1,18 %			
76	14.603 15.736	Isolongifolol	C ₁₅ H ₂₆ O			2,58 %	
77	14.618	Caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O		2,02 %		
78	15.024	Phytol, acetate	C ₂₂ H ₄₂ O ₂				2,05 %
79	15.026 15.29	2,2,6-Trimethyl-1-(3-methylbuta-1,3-dienyl)-7-oxabicyclo[4-1-0] heptan-3-ol	C ₁₄ H ₂₂ O ₂		0,61 % 0,50 %		
80	15.526	Propanedioic acid, 2-(2-oxiran-2-yl)ethyl-, diethyl ester	C ₁₁ H ₁₈ O ₅	0,33 %			
81	15.569	1,8-Dioxacyclohexadecane-2,10-dione, 5,6:12,13diepoxy-8,16-dimethyl			0,57 %		
82	15.643	trans-Traumatic acid	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	0,34 %			
83	15.774	(2-Penta-2,4-dienyl-cyclohexyl)-methanol	C ₁₂ H ₂₀ O	4,10 %	0,72 %		
84	15.858 15.899	9-Ethoxy-10-oxatricyclo[7.2.1.0(1,6)]dodecan-11-one	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	0,83 %			
85	15.875	(E)-4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methylphenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₃		1,25 %		
86	16.139 16.159	Butanoic acid, 2-methyl-, 4-methoxy-2-(3-methyloxiranyl)phenyl ester	C ₁₅ H ₂₀ O ₄			0,48 %	6,62 %
87	16.236 16.251	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂			0,33 %	0,57 %
88	16.308 16.308	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	C ₁₈ H ₃₀ O ₂		0,38 %	0,41 %	
89	16.315	Ethyl 6,9,12-hexadecatrienoate	C ₁₈ H ₃₀ O ₂				0,69 %
90	16.473	cis-5,8,11,14,17 Eicosapentaenoic acid	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	0,19 %			
91	16.513 16.513 16.516	Ethyl 9-hexadecenoate	C ₁₈ H ₃₄ O ₂		0,39 %	0,71 %	0,51 %
92	16.587 16.588 16.592	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂		6,1 %	9,05 %	4,41 %

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Час утримання, хв RT	Найменування компонентів настоек валеріани лікарської з сировини різних місць зростання	Формула	Україна, <i>V. tuberosa</i>	Польща, м. Бидгощ	Польща, м. Лодзь	Україна, <i>V. stolonifera</i>
93	17.208	4-Dimethylamino salicylic acid	$C_9H_{11}NO_3$				1,45 %
94	17.359	2,4,5Tris(hydroxymethyl)phenyl]methanol	$C_{10}H_{14}O_4$		0,30 %		
95	17.399 17.656	Limonen-6-ol, pivalate	$C_{15}H_{24}O_2$	0,26 %	0,88 %		
96	17.51	11,13-Dihydroxy-tetradec-5-ynoic acid, methyl ester			0,50 %		
97	17.523	1H,3H-Pyran[3,4-c]pyran-1-one, 5-ethenyl-6-(beta.-D-glucopyranosyloxy)-5,6-dihydro-, (5R trans)-	$C_{16}H_{20}O_9$				0,81 %
98	17.696 17.697 17.708	Phytol	$C_{20}H_{40}O$		6,08 %	8,56 %	14,1 %
99	17.932	Ethyl 5,8,11,14,17-icosapentaenoate	$C_{22}H_{34}O_2$			0,19 %	
100	17.947	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-					0,72 %
101	18.163 18.164 18.168	Linoleic acid ethyl ester	$C_{20}H_{36}O_2$		1,35 %	1,5 %	1,95 %
102	18.219 18.22 18.225 18.257	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	$C_{20}H_{34}O_2$	0,47 %	5,86 %	7,09 %	4,66 %
103	18.455 18.457 18.46	Octadecanoic acid, ethyl ester	$C_{20}H_{40}O_2$		0,41 %	0,26 %	0,26 %
104	18.572	1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4-hydroxy-, trans-	$C_{10}H_{16}O_2$	0,83 %			
105	18.855	Geranyl isovalerate	$C_{15}H_{26}O_2$	4,99 %			
106	18.908 18.931	Octahydrobenzo[b]pyran, 4a-acetoxy-5,5,8a-trimethyl	$C_{14}H_{24}O_3$			0,92 %	2,33 %
107	19.848	4-(1,5-Dihydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyl) but-3-en-2-one	$C_{13}H_{20}O_3$				0,54 %
108	20.162	1H-2,8a-Methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	$C_{20}H_{28}O_6$			0,19 %	
109	20.252	3-(6,6-Dimethyl-5-oxohept-2-enyl)-cycloheptanone	$C_{16}H_{26}O_2$				0,63 %
110	20.286 20.312 20.318	Cyclododecane, 1,5,9-tris(acetoxy)-	$C_{18}H_{30}O_6$	14,56 %	30,02 %	18,54 %	
111	20.983	Oleic Acid	$C_{18}H_{34}O_2$				0,24 %
112	21.126	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	$C_{19}H_{36}O_4$				0,24 %
113	21.159	1,1-Diphenyl-4-phenylthiobut-3-en-1-ol	$C_{22}H_{20}OS$			0,72 %	
114	22.423	gamma.-Sitosterol	$C_{29}H_{50}O$			1,93 %	
115	22.589	2-Hydroxy-4,4,8-trimethyltricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-one	$C_{15}H_{24}O_2$		0,33 %		
116	22.778	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	$C_{21}H_{38}O_4$				0,32 %
117	22.848 22.85 22.861	Linolenic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester (Z,Z,Z)-	$C_{21}H_{36}O_4$		1,13 %	1,09 %	0,85 %
118	23.725	8a-Methyldecalin-1,8-diol, diacetate	$C_{15}H_{24}O_4$				1,68 %

Обговорення

За допомогою хромато-мас-спектрометрії в настоячках валеріани ідентифікували компонентний склад: у настойці з надземної частини *V. officinalis* м. Лодзь (Польща) визначили 54 компоненти, з *V. tuberosa* – 50, *V. stolonifera* – 46, *V. officinalis* м. Бидгощ (Польща) – 30. Під час аналізу хроматограм чотирьох настоек валеріани ідентифікували 118 компонентів, п'ять із них наявні в усіх досліджуваних настоячках (7 – butanoic acid (від 4,01 % до 16,78 %), 3-methyl, 10 – dihydroxyacetone (від 0,37 % до 5,69 %), 29 – benzofuran, 2,3-dihydro (від 0,46 % до 1,33 %), 60 – quinic acid (від 2,94 % до 4,66 %), 102 – 9,12,15-octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)- (від 0,47 % до 7,09 %)), 12 компонентів наявні у трьох настоячках, 22 – у двох настоячках.

Слід наголосити, що 10 сполук у настоячках визначені у великій кількості, їхній вміст становить 10,91–30,02 %.

Висновки

1. Аналізуючи дані газової хроматографії, з'ясували: настойки валеріани відрізняються і за кількісним, і за якісним складом.

2. Із надземної частини *Valeriana officinalis*, яка заготовлена в м. Лодзь і м. Бидгощ (Польща), збігаються 17 компонентів. У настоячках, виготовлених з трави, яка заготовлена в Україні, збігаються 10 компонентів. Найбільший вміст у всіх чотирьох настоячках за площею піків та часом утримання встановлений для butanoic acid, 3-methyl – від 4,01 % до 16,78 %; 9,12,15-octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)- – від 0,47 % до 7,09 %; dihydroxyacetone – від 0,37 % до 5,69 %, quinic acid – від 0,30 % до 4,66 %. У трьох настоячках ідентифікували cyclododecane, 1,5,9-tris(acetoxy)-, вміст якого становив 30,56–14,56 %.

3. Результати дослідження підтверджують доцільність використання надземної частини *Valeriana officinalis* як сировини з великим виходом товарної маси, різноманітним вмістом біологічно активних речовин для наступних фармакогностичних досліджень для створення нових лікарських засобів і фітопрепаратів.

Перспективи подальших досліджень. Надземну частину валеріани лікарської можна використовувати як доступну та цінну лікарську рослину сировину завдяки вмісту великої кількості біологічно активних речовин, зокрема флавоноїдів, що мають виражені антиоксидантні властивості. Траву можна вводити в різноманітні фітотерапевтичні прописи для лікування багатьох захворювань і корекції патологічних станів.

Фінансування

Дослідження є складовою частиною спільної комплексної роботи кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

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

Кокітко В. І., студентка V курсу, I фармацевтичний факультет, спеціальність «Фармація», Запорізький державний медичний університет, Україна.

Корнієвська В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8307-1282](https://orcid.org/0000-0001-8307-1282)

Корнієвський Ю. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7863-6736](https://orcid.org/0000-0001-7863-6736)

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1816-812X](https://orcid.org/0000-0003-1816-812X)

Information about authors:

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

Kokitko V. I., Fifth-year Student, Specialty "Pharmacy", Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kornievska V. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kornievskyi Yu. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Одинцова В. Н., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кокитко В. И., студентка V курса, I фармацевтический факультет, специальность «Фармация», Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Корниевская В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Корниевский Ю. И., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Валеріана лікарська : монографія / Ю. І. Корнієвський, В. Г. Корнієвська, С. В. Панченко, Н. Ю. Богуславська. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. 500 с.
- [2] Фітотерапія інсомнії : навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. Вид. 2-ге, доп. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 254 с.
- [3] American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. Valerian Root / eds. R. Upton, C. Petrone. Santa Cruz, 1999. P. 25.
- [4] Essential oil composition of *Valeriana officinalis* ssp. *collina* cultivated in Bulgaria / R. Bos, H. Hendriks, N. Pras et al. *Journal of Essential Oil Research*. 2000. Vol. 12, Iss. 3. P. 313-316. <https://doi.org/10.1080/10412905.2000.9699524>

- [5] *European Pharmacopoeia*. 5th ed. Vol. 2. Council of Europe, Strasbourg, 2005, 2667-2668.
- [6] Склад ефірної олії – діагностична ознака сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, С. В. Сур, Ю. І. Корнієвський, М. С. Фурса. *Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины* : тези доп. наук. конф. Харків, 2000. С. 154-156.
- [7] Лікарські рослини на аптечній полиці : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, Л. І. Кучеренко, В. Г. Корнієвська та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2020. 304 с.
- [8] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Наук.-експерт. фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. Харків : PIPEG, 2008. С. 383-385.
- [9] Державна Фармакопея України / ДП «Наук.-експерт. фармакоп. центр». 1-е вид. Харків : ДП «Наук.-експерт. фармакоп. центр», 2001. С. 513-514.
- [10] Технологічний регламент ТР 64-01973472-069-17 на виробництво лікарського засобу «Валеріани настояка, настояка по 25 мл у флаконах в пачці або без пачки». Запоріжжя : ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», 2017. 40 с.
- [11] Технологія виробництва та хромато-мас-спектроскопія настоїв валеріани лікарської / Ю. І. Корнієвський, В. М. Одинцова, В. Г. Корнієвська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 172-180. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171002>

Referenses

- [1] Korniiivskiyi, Yu. I., Korniiivska, V. H., Panchenko, S. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2014). *Valeriana likarska* [Valerian Medicines]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [2] Kryvenko, V. I., Korniiivskiyi, Yu. I., Kolesnyk, M. Yu, Korniiivska, V. H., & Demchenko, A. V. (2018). *Fitoterapiia insomnii* [Phytotherapy of insomnia] (2nd.). Zaporizhzhia : ZSMU. [in Ukrainian].
- [3] Upton, R., & Petrone, C. (Eds.). (1999). Valerian Root. *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium*. Santa Cruz.
- [4] Bos, R., Hendriks, H., Pras, N., Stojanova, A. S., & Georgiev, E. V. (2000). Essential oil composition of *Valeriana officinalis* ssp. *collina* cultivated in Bulgaria. *Journal of Essential Oil Research*, 12(3), 313-316. <https://doi.org/10.1080/10412905.2000.9699524>
- [5] Council of Europe. (2005). *European Pharmacopoeia* (Vol. 2, 5th ed.), (pp. 2667-2668). Strasbourg.
- [6] Korniiivska, V. H., Sur, S. V., Korniiivskiyi, Yu. I., & Fursa, M. S. (2000). Sklad efirmoi olii – diahnostychna oznaka syrovyny valeriany [Composition of essential oil – diagnostic sign of raw materials of valerian]. *Nauchnye napravleniya v sozdanii lekarstvennykh sredstv v farmatsevticheskom sektore Ukrainy*. Materials of Scientific Conference (pp. 154-156). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [7] Korniiivskiyi, Yu. I., Kucherenko, L. I., Korniiivska, V. H., Skoryna, D. Yu., Khromylova, O. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2020). *Likarski roslyny na aptechnii polytsi* [Medicinal plants on the pharmacy shelf]. Zaporizhzhia: ZSMU. [in Ukrainian].
- [8] 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: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [9] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2001). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed.). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [10] (2017). Tekhnolohichniy rehlament ТР 64-01973472-069-17 na vyrobnytstvo likarskoho zasobu «Valeriany nastoika, nastoika po 25 ml u flakonakh v pachtisi abo bez pachky» [Valerian tincture, tincture of 25 ml in vials in a pack or without a pack]. Zaporizhzhia: Viola. [in Ukrainian].
- [11] Korniiivskiyi, Yu. I., Odyntsova, V. M., Korniiivska, V. H., Kandybei, N. V. & Bohuslavskaya, N. Yu. (2019). Tekhnolohiia vyrobnytstva ta khromato-mas-spektrskopiia nastoioik valeriany likarskoi [Production technology and chromato-mass spectroscopy of the valeriana officinalis tinctures]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2), 172-180. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171002>



Встановлення тотожності трави анісу звичайного (*Anisum vulgare Gaertn.*) за морфолого-анатомічними ознаками

С. В. Колісник ^{ID}*E,F, Т. М. Гонтова ^{ID}C,D, У. А. Умаров ^{ID}A,B, К. Р. Гордей ^{ID}B,C

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

Плоди анісу звичайного містять різні класи біологічно активних сполук, завдяки чому характеризуються антидепресантною, антипероксидантною, протидіабетичною діями, а екстракти цієї рослини мають антибактеріальний ефект. У фаховій літературі наведено недостатньо відомостей щодо хімічного складу і перспектив використання в медицині трави анісу звичайного.

Мета роботи – вивчення морфологічної та анатомічної будови трави анісу звичайного та встановлення макро- і мікроскопічних діагностичних ознак, необхідних для ідентифікації рослинної сировини.

Матеріали та методи. Для дослідження використали траву анісу звичайного, яка складалася зі стебел, листків і квіток, незрілих плодів. Макроскопічний аналіз свіжої та висушеної сировини виконали неозброєним оком і з використанням лупи (×10). Поперечні та поздовжні зрізи, епідерму та препарати з поверхні дослідили, застосовувавши загальноприйняті методики, за допомогою обладнання: мікроскопи МБС 9, МС 10 (окуляри ×5, ×10, ×15, об'єктиви ×10, ×40), Micromed XS-4130 (окуляр WF15X, об'єктиви ×40/0,65, ×10/0,25) із мікрофотонасадкою. Мікрофотографії зробили фотокамерою Samsung PL50.

Результати. У результаті макро- та мікроскопічного аналізу встановили діагностичні ознаки трави анісу звичайного.

Висновки. Уперше дослідили макро- та мікроскопічні ознаки трави анісу звичайного, що підтверджують тотожність сировини. Результати будуть використані для розроблення вітчизняної нормативної документації на сировину трави анісу звичайного.

Ключові слова: аніс звичайний, трава, морфолого-анатомічні ознаки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 39–44

Identification of anise (*Anisum vulgare Gaertn.*) herbs by morphological and anatomical characteristics

S. V. Kolisnyk, T. M. Gontova, U. A. Umarov, K. R. Hordiei

The fruits of anise contain different classes of biologically active compounds, due to which they have antidepressant, antiperoxidant, antidiabetic effect; extracts of this plant have an antibacterial effect. Professional literature lacks information on the chemical composition of anise herbs and prospects for their use in medicine.

The aim of the work is to study of the morphological and anatomical structure of the aboveground organs of anise and to establish of macro- and microscopic diagnostic characters necessary for the identification of the plant raw materials.

Materials and methods. Anise herbs consisting of stems, leaves flowers, and unripe fruits were used for the study. Fresh and dried raw materials were macroscopically analyzed with the naked eye and using a magnifying glass (×10). Studies of transverse and longitudinal sections, epidermis and surface preparations were performed using conventional techniques: with microscopes MBS 9, MS 10 (glasses ×5, ×10, ×15, lenses ×10, ×40), Micromed XS-4130 (eyepiece WF15X, lenses ×40/0.65, ×10/0.25) with a photomicrographic attachment. The micrographs were taken with Samsung PL50 camera.

Results. As a result of the macro- and microscopic analysis, diagnostic properties of anise herbs were established.

Conclusions. It is for the first time that macro- and microscopic characteristics of anise herbs were studied, which confirms the identity of raw materials. The obtained results will be used for the development of domestic normative documentation on anise herbs raw materials.

Key words: *Anisum vulgare*, herbs, plant structures.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 39–44

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226756>

UDC 615.322:582.794.1-14

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226756](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226756)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 39–44

Key words: *Anisum vulgare*, herbs, plant structures.

*E-mail: s_kolesnik@nuph.edu.ua

Received: 09.11.2020 // Revised: 19.11.2020 // Accepted: 23.11.2020

Установление идентичности травы аниса обыкновенного (*Anisum vulgare* Gaertn.) по морфолого-анатомическим признакам

С. В. Колесник, Т. Н. Гонтовая, У. А. Умаров, К. Р. Гордей

Плоды аниса обыкновенного содержат различные классы биологически активных соединений, благодаря чему проявляют антидепрессантное, антипероксидантное, противодиабетическое действия, а экстракты этого растения обладают антибактериальным эффектом. В научной литературе опубликовано недостаточно сведений о химическом составе и перспективах использования в медицине травы аниса обыкновенного.

Цель работы – изучение морфологического и анатомического строения надземных органов аниса и установление макро- и микроскопических диагностических признаков, необходимых для идентификации растительного сырья.

Материалы и методы. Для исследования использовали траву аниса обыкновенного, состоящую из стеблей, листьев и цветков, незрелых плодов. Микроскопический анализ свежего и высушенного сырья проводили невооруженным глазом и с использованием увеличительного стекла ($\times 10$). Поперечные и продольные срезы, эпидермис и препараты с поверхности изучали общепринятыми методами на микроскопах MBS 9, MS 10 (окуляры $\times 5$, $\times 10$, $\times 15$, объективы $\times 10$, $\times 40$), Micromed XS-4130 (окуляр WF15X, объективы $\times 40/0,65$, $\times 10/0,25$) с микрофотонасадкой. Микрофотографии сделаны камерой Samsung PL50.

Результаты. В результате макро- и микроскопического анализа установлены диагностические признаки травы аниса обыкновенного.

Выводы. Впервые изучены макро- и микроскопические признаки травы аниса обыкновенного, подтверждающие идентичность сырья. Результаты будут использованы при разработке отечественной нормативной документации на сырье травы аниса обыкновенного.

Ключевые слова: анис обыкновенный, трава, морфологические и анатомические признаки.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). 39–44

Родина селеровых (*Apiaceae*) представлена 3780 видами растений, які поширені у світі [1,2] і завдяки вмісту ефірних олій із давніх часів застосовуються для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту та верхніх дихальних шляхів [3,4]. Одним із представників цієї родини є аніс звичайний – *Anisum vulgare*, батьківщиною якого вважають Середземномор'я. Аніс звичайний культивують у багатьох країнах [5], і в Україні також.

Плоди анісу [6], що є офіційною сировиною, містять 1–4 % ефірної олії, основним компонентом якої є транс-анетол [7], кумарини (бергаптен, умбелліферон), 8–16 % ліпідів, флавоноїдні глікозиди (рутин) [8–10]. Рослина має антидепресантну, антипероксидантну, протидіабетичну дію [11,12], а її екстракти – антибактеріальний ефект [13]. Надземна частина також містить комплекс біологічно активних речовин та може бути альтернативним джерелом фітозасобів. У доступній фаховій літературі не знайшли відомості щодо її стандартизації та результати комплексного вивчення.

Мета роботи

Вивчення морфологічної та анатомічної будови трави анісу звичайного та встановлення макро- і микроскопічних діагностичних ознак, необхідних для ідентифікації рослинної сировини.

Матеріали і методи дослідження

Для досліджень аніс звичайний вирощували на дослідних ділянках ботанічного саду Національного фармацевтичного університету (м. Харків). Плоди анісу для вирощування придбані в аптечній мережі фірми «911». Сировину заготовляли в період масового цвітіння (липень 2020 р.). Трава складалась зі стебел, листків і квіток, недозрілих

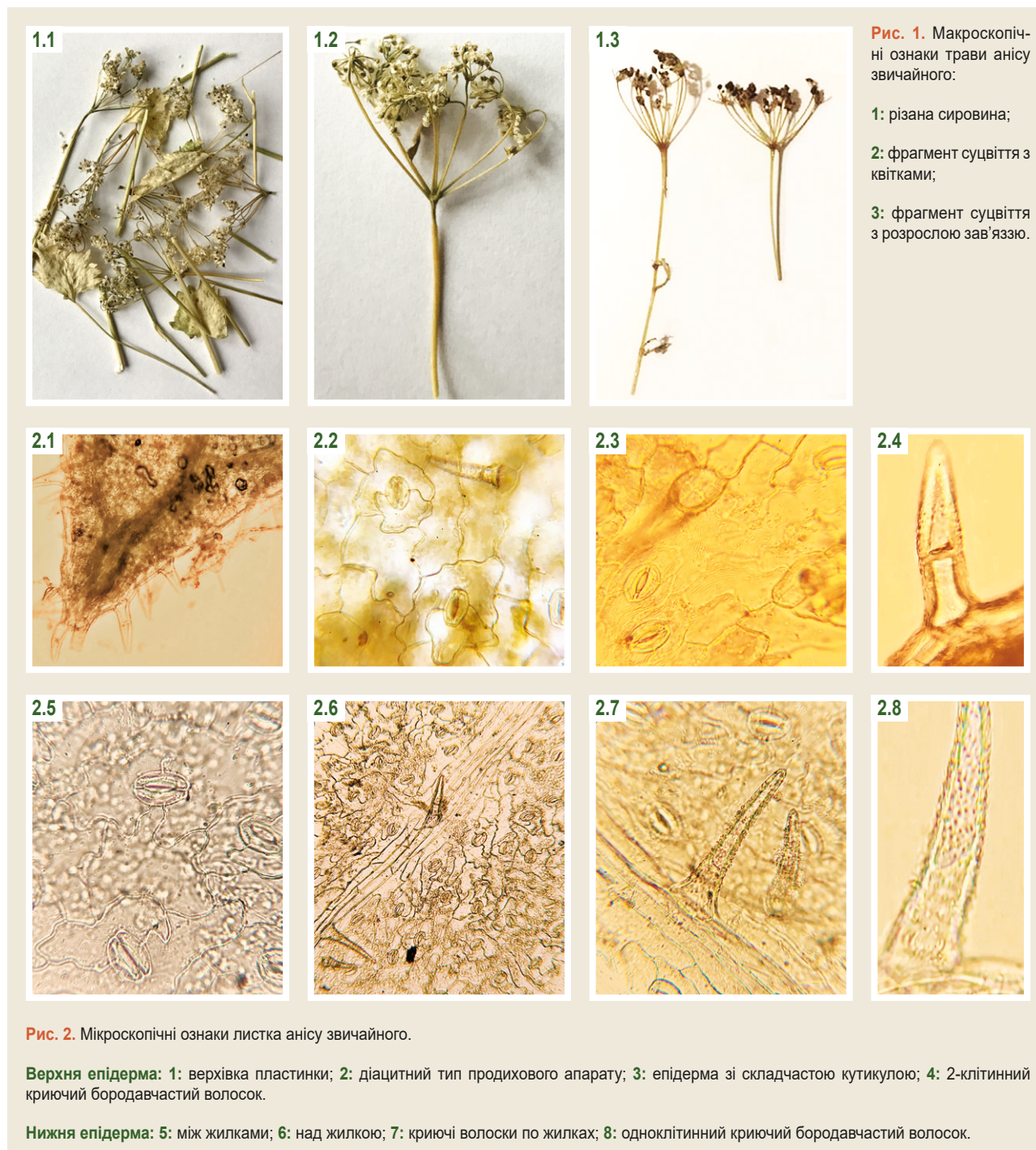
плодів (достовірність визначена куратором гербарію Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, канд. біол. наук, доцентом Ю. Г. Гамулею).

Макроскопічний аналіз свіжої та висушеної сировини виконали неозброєним оком і з використанням лупи ($\times 10$). Для микроскопічного аналізу використовували висушену сировину, фіксовану в суміші спирт – гліцерин – вода (1 : 1 : 1), і включаючи рідини тимчасових мікропрепаратів – розчини гліцерину та хлоралгідрату. Поперечні та поздовжні зрізи, епідерму та препарати з поверхні дослідили, застосувавши загальноприйняті методики за допомогою обладнання: микроскопи МБС 9, МС 10 (окуляри $\times 5$, $\times 10$, $\times 15$, об'єктиви $\times 10$, $\times 40$), Micromed XS-4130 (окуляр WF15X, об'єктиви $\times 40/0,65$, $\times 10/0,25$) із микрфотонасадкою (КНП). Микрофотографії зробили фотокамерою Samsung PL50 (КНП).

Результати

Макроскопічні ознаки трави. Стебло тонке, слабо ребристе, до 30 см завдовжки, до 0,3 см у діаметрі. Листки прості, піхвові, нижні – довгочерешкові, округло-серцеподібні, листкова пластинка до 2,0 см завдовжки і 2,0 см завширшки; середні – короткочерешкові, трійчато-розсічені на ланцетні клиноподібні сегменти, листкова пластинка до 3,0 см завдовжки і 2,5 см завширшки; верхні – короткочерешкові або сидячі, перисто розсічені на вузькі ланцетні сегменти, листкова пластинка до 2,0 см завдовжки і 1,5 см завширшки (рис. 1.1).

Квітки дрібні, актиноморфні у складних зонтиках із 10–12 променів без обгортки та обгортчок (рис. 1.2). Пелюсток п'ять, білі, чашечка редукована до п'яти зубчиків, тичинок п'ять, положення зав'язі нижнє, маточка ценокарпна, рильце дволопате. Зав'язь яйцеподібної



форми, з однаково розвиненими ребрами, що слабо виступають. Недозрілі плоди зеленого кольору, яйцеподібні до 0,2–0,4 см у діаметрі, на верхівці – п'ятизубчата чашечка та надприймочковий диск (рис. 1.3). Запах сировини виражений, пряний, «анісовий».

Мікроскопічні ознаки листка (рис. 2.1–2.8). Листкова пластинка по краю, по жилках густо вкрита криючими одно- та двоклітинними трихомами. Трихоми вкриті бородавчастою кутикулою. Клітини верхньої епідерми між жилками паренхімні, тонкостінні, звивистостінні, вкриті складчастою кутикулою (рис. 2.1).

Зрідка на поверхні виявляють поодинокі криючі трихоми (рис. 2.4). Нижня епідерма (рис. 2.5–2.8) між жилками утворена паренхімними, часто витягнутими звивистостінними клітинами. Клітини епідерми над жилками прозенхімні, зі слабо потовщеними оболонками. Продихи верхньої та нижньої епідерми численні, великі, овальні. Тип продихового апарату – діацичний (рис. 2.2).

Стебло на поперечному розрізі – округло-ребристе, виповнене (рис. 3.1). Клітини епідерми паренхімні, з помірно потовщеними оболонками, вкриті шаром кутикули. Трихоми та продихи численні. У ребрах наявні ділянки

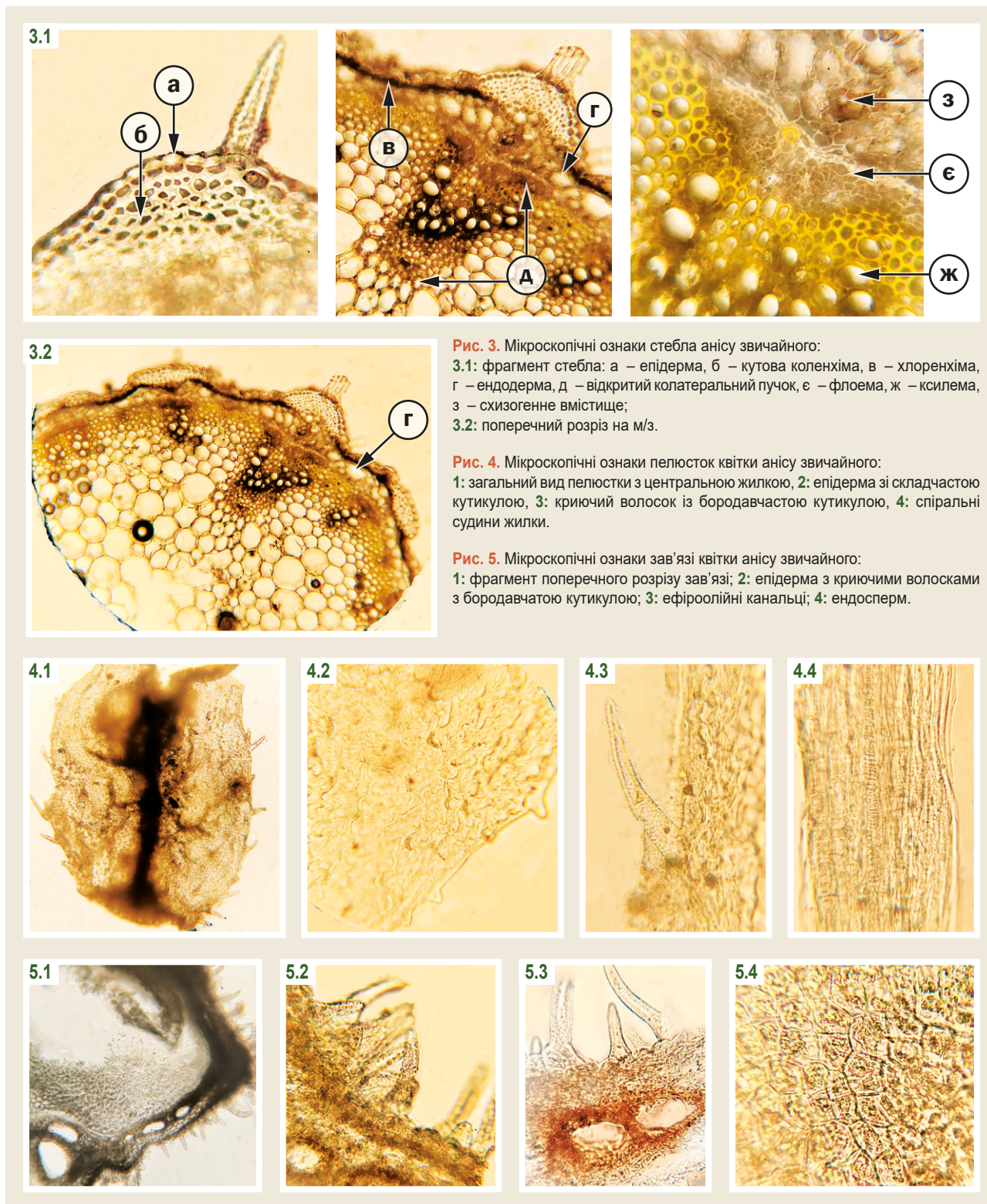


Рис. 3. Мікроскопічні ознаки стебла анісу звичайного:
3.1: фрагмент стебла: а – епідерма, б – кутова коленхіма, в – хлоренхіма, г – ендодерма, д – відкритий колатеральний пучок, е – флоема, ж – ксилема, з – схизогенне вмістище;
3.2: поперечний розріз на м/з.

Рис. 4. Мікроскопічні ознаки пелюсток квітки анісу звичайного:
1: загальний вид пелюстки з центральною жилкою, **2:** епідерма зі складчастою кутикулою, **3:** криючий волосок із бородавчастою кутикулою, **4:** спіральні судини жилки.

Рис. 5. Мікроскопічні ознаки зав'язі квітки анісу звичайного:
1: фрагмент поперечного розрізу зав'язі; **2:** епідерма з криючими волосками з бородавчастою кутикулою; **3:** ефіроолійні каналці; **4:** ендосперм.

пухкої коленхіми (рис. 3.2 б). Первинна кора вузька, між ділянками коленхіми – тонкий шар хлоренхіми (рис. 3.2 в). Кора паренхіма широко просвіта, трапляються дрібні схизогенні каналці (рис. 3.2 з). Внутрішній шар первинної кори представлений ендодермою (рис. 3.2 д). Центральний осьовий циліндр переважає, складається з відкритих колатеральних пучків (рис. 3.2 д), різних за

розміром (перехідний тип будови), між пучками розташовуються клітини, просочені лігніном (склеренхіма). Флоема дрібноклітинна, судини ксилеми широко просвіті, у дрібних-додаткових пучках розміщені ланцюжками, а у великих-основних – підковоподібно. Серцевина виражена, займає значне місце, представлена паренхімними тонкостінними клітинами.

Епідерма пелюсток квітки складається з паренхімних, тонкостінних, звивистостінних клітин зі слабо вираженими сосочкоподібними виростами і складчастою кутикулою; по краю розташовуються короткі одноклітинні конічні волоски та видовжені 1–2-клітинні волоски, вкриті бородавчастою кутикулою (рис. 4.1–4.3). Волоски по краю пелюсток спрямовані вниз, здебільшого розташовані у верхній і середній частині пелюсток. По центру пелюстки – добре виражена центральна жилка з короткими відгалуженнями бічних жилок, що включають тонкі спіральні судини ксилеми (рис. 4.4).

Зав'язь квітки вкрита епідермою з численними одно-, двоклітинними товстостінними, криючими трихомами з притупленою верхівкою, вкритими бородавчастою кутикулою (рис. 5.1–5.3). Під епідермою закладається шар щільних клітин, які формують насінневу шкірку, ендокарпій і мезокарпій. Ендосперм (рис. 5.4) складається з багатокутних, паренхімних, прямих, тонкостінних клітин, заповнених алейроновими зернами (реакція з розчином Люголя – синє забарвлення), краплями жирної олії (реакція з реактивом Судан III – рожево-помаранчеве забарвлення).

Висновки

1. Уперше дослідили макро- та мікроскопічні ознаки трави анісу звичайного, що підтверджують тотожність сировини.

2. Як макроскопічні ознаки визначили: стебло слабо ребристе, листки прості, піхвові, нижні – довгочерешкові, округло-серцеподібні, середні – короткочерешкові, трійчаторозсічені на ланцетні клиноподібні сегменти, верхні – короткочерешкові або сидячі, перисторозсічені на вузькі ланцетні сегменти; квітки дрібні, актиноморфні, з п'ятьма білими пелюстками та редукованою до п'яти зубчиків чашечкою, тичинок п'ять, положення зав'язі нижнє, маточка ценокарпна, рильце дволопате, зав'язь яйцеподібної форми з надпрямочковим диском, з однаково розвиненими ребрами, що слабо виступають; складні зонтики з 10–12 променів без обгортки та обгортчок. Запах трави – виражений, праний, «анісовий».

3. Мікроскопічні ознаки: стебла, листки, пелюстки та зав'язь квітки вкриті криючими одно- та двоклітинними трихомами з бородавчастою кутикулою; клітини верхньої та нижньої епідерми паренхімні, тонкостінні, звивистостінні, вкриті складчастою кутикулою; тип продихового апарату діацитний; стебло на поперечному розрізі округло-ребристе, виповнене, клітини епідерми стебла паренхімні, з помірно потовщеними оболонками, вкриті шаром кутикули, в ребрах наявні ділянки пухкої колєнхіми, в коровій паренхімі – дрібні схизогенні каналці, виражена ендодерма; центральний осьовий циліндр перехідного типу, пучки відкриті колатеральні; клітини епідерми пелюсток квітки паренхімні, тонкостінні, звивистостінні зі слабо вираженими сосочкоподібними виростами, вкриті складчастою кутикулою; клітини ендосперма зав'язі ба-

гатокутні, паренхімні, прямих, тонкостінні, заповнені алейроновими зернами і краплями жирної олії.

4. Результати використовуватимуться для розроблення вітчизняної нормативної документації на сировину трави анісу звичайного.

Перспективи подальших досліджень. Трава анісу звичайного – джерело потенційних лікарських засобів, що характеризуються послаблювальною дією.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі», № держреєстрації 0114U000946.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0002-4920-6064](https://orcid.org/0000-0002-4920-6064)

Гонтова Т. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3941-9127](https://orcid.org/0000-0003-3941-9127)

Умаров У. А., аспірант каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8981-5908](https://orcid.org/0000-0001-8981-5908)

Гордей К. Р., аспірантка каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8954-9435](https://orcid.org/0000-0001-8954-9435)

Information about authors:

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

Gontova T. M., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Botany, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Umarov U. A., Postgraduate student of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Hordiei K. R., Postgraduate student of the Department of Botany, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Колесник С. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Гонтовая Т. Н., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. ботаники, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Умаров У. А., аспирант каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Гордей К. Р., аспирантка каф. ботаники, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] The Apiaceae: Ethnomedicinal family as source for industrial uses / B.Sayed-Ahmad, T. Talou, Z. Saad et al. *Industrial Crops and Products*. 2017. Vol. 109. P. 661-671. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.09.027>
- [2] Phytochemical characterization and bioactivities of five Apiaceae species: Natural sources for novel ingredients / G. Zengin, M. F. Mahomoodally, M. Y. Paksoy et al. *Industrial Crops and Products*. 2019. Vol. 135, P. 107-121. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.04.033>







- [3] Тернинко І. І., Кисличенко В. С., Хворост О. П. Порівняльне вивчення анатомічних діагностичних ознак трави фенхелю звичайного та кропу запашного. *Український медичний альманах*. 2011. Т. 14, № 6. С. 202-205.
- [4] Марчишин С. М., Сіра Л. М., Челін Н. В. Аналіз амінокислотного складу листків, плодів та кореневищ і коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale* Koch.). *Актуальні проблеми профілактичної медицини* : зб. наук. пр. Львів, 2011. С. 120-124.
- [5] Saibi S., Belhadj M., Benyoussef E. H. Essential Oil Composition of *Pimpinella anisum* from Algeria. *Analytical Chemistry Letters*. 2012. Vol. 2, Iss. 6. P. 401-404. <https://doi.org/10.1080/22297928.2012.10662624>
- [6] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
- [7] Akbar S. *Pimpinella anisum* L. (Apiaceae/Umbelliferae) *Handbook of 200 Medicinal Plants*. Cham. : Springer, 2020. P. 1419-1429. URL : https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_146
- [8] Valorizing overlooked local crops in the era of globalization: the case of aniseed (*Pimpinella anisum* L.) from Castignano (central Italy) / R. Iannarelli, G. Caprioli, S. Sut et al. *Industrial Crops and Products*. 2017. Vol. 104, P. 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.04.028>
- [9] Tavallali V., Rahmati S., Bahmanzadegan A. Antioxidant activity, polyphenolic contents and essential oil composition of *Pimpinella anisum* L. as affected by zinc fertilizer. *Journal of the science of food and agriculture*. 2017. Vol. 97, Iss. 14. P. 4883-4889. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8360>
- [10] Özgüven M. (). Aniseed. *Handbook of Herbs and Spices: Second Edition* (Vol. 2, pp. 138-150). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1533/9780857095688.138>
- [11] Shahamat Z., Abbasi-Maleki S., Mohammadi Motamed S. Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* L. fruit in mice. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015. Vol. 6, Iss. 3. P. 322-328.
- [12] Shobha R. I., Rajeshwari C. U., Andallu B. Antiperoxidative and anti-diabetic activities of aniseeds (*Pimpinella anisum* L.) and identification of bioactive compounds. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. 2013. Vol. 1, Iss. 5. P. 516-527.
- [13] Antibacterial and phytochemical screening of *Pimpinella anisum* through optimized extraction procedure / Z. M. Islam, K. Khan, S. Rakhshanda et al. *Asian Journal of Science and Technology*. 2016. Vol. 7, Iss. 11. P. 3912-3918.
- [7] Akbar S. (2020) *Pimpinella anisum* L. (Apiaceae/Umbelliferae). In *Handbook of 200 Medicinal Plants*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_146
- [8] Iannarelli, R., Caprioli, G., Sut, S., Dall'Acqua, S., Fiorini, D., Vittori, S., & Maggi, F. (2017). Valorizing overlooked local crops in the era of globalization: the case of aniseed (*Pimpinella anisum* L.) from Castignano (central Italy). *Industrial Crops and Products*, 104, 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.04.028>
- [9] Tavallali, V., Rahmati, S., & Bahmanzadegan, A. (2017). Antioxidant activity, polyphenolic contents and essential oil composition of *Pimpinella anisum* L. as affected by zinc fertilizer. *Journal of the science of food and agriculture*, 97(14), 4883-4889. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8360>
- [10] Özgüven, M. (2012). Aniseed. In *Handbook of Herbs and Spices: Second Edition* (Vol. 2, pp. 138-150). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1533/9780857095688.138>
- [11] Shahamat, Z., Abbasi-Maleki, S., & Mohammadi Motamed, S. (2016). Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* fruit in mice. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(3), 322-328.
- [12] Shobha, R. I., Rajeshwari, C. U., & Andallu, B. (2013). Antiperoxidative and anti-diabetic activities of aniseeds (*Pimpinella anisum* L.) and identification of bioactive compounds. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 1(5), 516-527.
- [13] Islam, Z. M., Khan, K., Rakhshanda, S., Mahdi, R., & Chowdhury, I. M. (2016). Antibacterial and phytochemical screening of *Pimpinella anisum* through optimized extraction procedure. *Asian Journal of Science and Technology*, 7(11), 3912-3918.

References

- [1] Sayed-Ahmad, B., Talou, T., Saad, Z., Hijazi, A., & Merah, O. (2017). The Apiaceae: Ethnomedicinal family as source for industrial uses. *Industrial Crops and Products*, 109, 661-671. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.09.027>
- [2] Zengin, G., Mahomoodally, M. F., Paksoy, M. Y., Picot-Allain, C., Glamocilja, J., Sokovic, M., Diuzheva, A., Jekó, J., Cziáky, Z., Rodrigues, M. J., Sinan, K. I., & Custodio, L. (2019). Phytochemical characterization and bioactivities of five Apiaceae species: Natural sources for novel ingredients. *Industrial Crops and Products*, 135, 107-121. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.04.033>
- [3] Terninko, I. I., Kyslychenko, V. S., & Khvorost, O. P. (2011). Porivnialne vyvchennia anatomichnykh diahnostychnykh oznak travy fenkheliu zvychainoho ta kropu zapashnoho [The comparative study of anatomic diagnostic signs of grass of fennel and dill]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 14(6), 202-205. [in Ukrainian].
- [4] Marchyshyn, S. M., Sira, L. M., & Chelin, N. V. (2011). Analiz aminokyslotnoho skladu lystkiv, plodiv ta korenevyschch i koreniv liubystku likarskoho (*Levisticum officinale* Koch.) [Analysis of the amino acid composition of leaves, fruits and rhizomes and roots of lovage (*Levisticum officinale* Koch.)]. *Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny* (pp. 120-124). Lviv. [in Ukrainian].
- [5] Saibi, S., Belhadj, M., & Benyoussef, E. H. (2012). Essential oil composition of *Pimpinella anisum* from Algeria. *Analytical Chemistry Letters*, 2(6), 401-404. <https://doi.org/10.1080/22297928.2012.10662624>
- [6] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 3, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].



Фітохімічний профіль і діуретична активність сухих екстрактів із мучниці звичайної листя

Н. Б. Чайка ^{*1,B,C,D}, О. М. Кошовий ^{1,A,E,F}, М. А. Комісаренко ^{1,B,C}, Н. В. Бородіна ^{1,A,E},
І. В. Кіреєв ^{1,A,E}, Г. Ю. Старченко ^{2,B,C}

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Івано-Франківський національний медичний 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 світі щороку реєструють понад 150 млн випадків інфекційних захворювань сечовидільної системи. Мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) листя – один із найвідоміших видів лікарської рослинної сировини з уроантисептичною та діуретичною діями. Спосіб одержання відвару з мучниці звичайної листя загальновідомий, але ця лікарська форма є нестандартизованою, погано зберігається, складно дотримуватись точності дозування під час використання. Отже, розроблення вітчизняних стандартизованих лікарських засобів на основі мучниці звичайної листя – актуальне завдання сучасної фармації.

Мета роботи – вивчити фітохімічний профіль і фармакологічну активність сухих екстрактів із мучниці звичайної листя, що отримані різними екстрагентами, для виявлення найбільш перспективної субстанції з діуретичною та уроантисептичною діями.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – сухі екстракти, які отримали з мучниці звичайної листя водою очищеною та розчинами етанолу (30 %, 50 %, 70 % і 96 %). Основні біологічно активні речовини екстрактів визначали методами тонкошарової хроматографії, ВЕРХ і спектрофотометрії. Діуретичну активність екстрактів оцінювали за методом С. Б. Берхіна, антибактеріальну активність – методом дифузії в агар.

Результати. В екстрактах мучниці звичайної листя визначили арбутин, 2 фенолкарбонові кислоти, 6 флавоноїдів і 8 сапонінів. Виявили, що арбутин і сапоніни краще екстрагуються водою та слабкими розчинами етанолу, а фенолкарбонові кислоти та флавоноїди – 50–70 % етанолом. У результаті дослідження діуретичної активності екстрактів мучниці звичайної листя встановили, що найбільшою діуретичною активністю характеризується екстракт, одержаний екстракцією 50 % етанолом у дозі 50 мг/кг, збільшуючи діурез на 70 %. Екстракти мучниці звичайної листя виявили активність щодо *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* і *C. albicans*. Враховуючи вихід екстрактів, уміст різних груп фенольних сполук, економічний чинник і фармакологічну активність, визначили: 50 % спирт етиловий – оптимальний екстрагент для одержання лікарських засобів на основі фенольних сполук із мучниці звичайної листя.

Висновки. У результаті фітохімічних і фармакологічних досліджень встановили, що сухий екстракт із мучниці звичайної листя, отриманий 50 % розчином етанолу, – найбільш перспективна субстанція з діуретичною та уроантисептичною діями.

Ключові слова: мучниця звичайна, листя, екстракт, фенольні сполуки, сапоніни, діуретична активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 45–51

Phytochemical profile and diuretic activity of the bearberry leaves dry extracts

N. B. Chaika, O. M. Koshovyi, M. A. Komisarenko, N. V. Borodina, I. V. Kireyev, H. Yu. Starchenko

More than 150 million cases of infectious diseases of the urinary system are registered annually in the world. Common bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) leaves is one of the most well-known species of raw materials with uroantiseptic and diuretic activity. The method of a decoction obtaining from bearberry leaves is well known, but this dosage form is non-standardized, poorly stored and difficult to maintain the accuracy of dosing. In this regard, the development of domestic standardized medicines based on bearberry leaves is an urgent aim of modern pharmacy.

The aim of the research is to study the phytochemical profile and pharmacological activity of the bearberry leaves dry extracts, obtained by various extractants, to identify the most promising substance with diuretic and uroantiseptic activity.

Materials and methods. The subjects were the dry extracts obtained from bearberry leaves with purified water and ethanol solutions (30, 50, 70 and 96 %). Determination of the main BAS extracts was performed by TLC, HPLC and spectrophotometry. Determination of diuretic activity of the extracts was performed by the method of E. B. Berchin, antibacterial activity – by diffusion into agar.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226761>

UDC 615.451.13:582.912.4:547.56

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226761](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226761)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 45–51

Key words: bearberry, plant leaves, plant extract, phenolic compounds, saponins, diuretic effect.

*E-mail: gnosy@nuph.edu.ua

Received: 26.10.2020 // Revised: 20.11.2020 // Accepted: 24.11.2020

Results. Arbutin, 2 phenolic acids, 6 flavonoids and 8 saponins were detected in the bearberry extracts. The results showed that arbutin and saponins are better extracted with water and diluted solutions of ethanol, while phenolic acids and flavonoids – with 50–70 % ethanol. As a result of studying the diuretic activity of the bearberry extracts, it was found that the highest diuretic activity has the extract obtained with 50 % ethanol at a dose of 50 mg/kg, increasing diuresis by 70 %. The bearberry leaves extracts showed activity against *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* and *C. albicans*. The content of different groups of phenolic compounds, economic factor and pharmacological activity showed that 50 % ethanol is the optimal extractant for extraction phenolic compounds from bearberry leaves and creation of new medicines from the raw materials.

Conclusions. As a result of phytochemical and pharmacological studies, it was found that the dry bearberry leaves extract obtained with 50 % ethanol solution was the most promising substance with diuretic and uroantiseptic action.

Key words: bearberry, plant leaves, plant extract, phenolic compounds, saponins, diuretic effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 45–51

Фитохимический профиль и диуретическая активность сухих экстрактов из толокнянки обыкновенной листьев

Н. Б. Чайка, О. Н. Кошевой, Н. А. Комиссаренко, Н. В. Бородина, И. В. Киреев, Г. Ю. Старченко

В мире ежегодно регистрируют более 150 млн случаев инфекционных заболеваний мочевыделительной системы. Толокнянки обыкновенной (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) листья – один из наиболее известных видов лекарственного растительного сырья с уроантисептическим и диуретическим действием. Способ получения отвара из толокнянки обыкновенной листьев общеизвестный, однако эта лекарственная форма является нестандартизированной, плохо хранится, трудно соблюдать точность дозирования при применении. Поэтому разработка отечественных стандартизированных лекарственных средств на основе толокнянки обыкновенной листьев – актуальная задача современной фармации.

Цель работы – изучить фитохимический профиль и фармакологическую активность сухих экстрактов из толокнянки обыкновенной листьев, полученных различными экстрагентами, для определения наиболее перспективной субстанции с диуретическим и уроантисептическим действиями.

Материалы и методы. Объекты исследования – сухие экстракты, полученные из толокнянки обыкновенной листьев водой очищенной и растворами этанола (30 %, 50 %, 70 % и 96 %). Основные биологически активные вещества экстрактов определяли методами тонкослойной хроматографии, ВЭЖХ и спектрофотометрии. Диуретическую активность экстрактов оценивали по методу Е. Б. Берхина, антибактериальную активность – методом диффузии в агар.

Результаты. В экстрактах толокнянки обыкновенной листьев определены арбутин, 2 фенолкарбоновые кислоты, 6 флавоноидов и 8 сапонинов. Установлено, что арбутин и сапонины лучше экстрагируются водой и слабыми растворами этанола, а фенолкарбоновые кислоты и флавоноиды – 50–70 % этанолом. В результате исследования диуретической активности экстрактов толокнянки обыкновенной листьев отмечено, что наибольшей диуретической активностью обладает экстракт, полученный 50 % этанолом в дозе 50 мг/кг, увеличивая диурез на 70 %. Экстракты толокнянки обыкновенной листьев проявили активность по отношению к *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *C. albicans*. Учитывая выход экстрактов, содержание различных групп фенольных соединений, экономический фактор и фармакологическую активность, установлено, что 50 % спирт этиловый – оптимальный экстрагент для получения лекарственных средств на основе фенольных соединений из толокнянки обыкновенной листьев.

Выводы. В результате фитохимических и фармакологических исследований установлено, что сухой экстракт из толокнянки обыкновенной листьев, полученный экстрагированием 50 % этанолом, – наиболее перспективная субстанция с диуретическим и уроантисептическим действиями.

Ключевые слова: толокнянка обыкновенная, листья, экстракт, фенольные соединения, сапонины, диуретическое действие.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 45–51

У світі щороку реєструють понад 150 млн випадків інфекційних захворювань сечовидільної системи. Частота цієї патології становить до 40 % у випадках госпітальних інфекцій. Для профілактики та лікування цих захворювань у комплексній терапії широко застосовують лікарську рослину сировину (ЛРС) [1,2].

Мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) листя – один із найвідоміших видів ЛРС з уроантисептичною та діуретичною діями [3–5].

Головними діючими біологічно активними речовинами (БАР) цієї ЛРС і препаратів на її основі є прості феноли, фенолкарбонові та гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, дубильні речовини, іридоїди, сапоніни та стероїди [5–8]. На українському фармацевтичному ринку зареєстровано майже 10 лікарських засобів, що містять БАР мучниці

звичайної: Нефрофіт, Фітонефрол, Детоксифіт, Простаплекс, настойка складна Панкова, збір сечогінний № 1 тощо [3,4].

Спосіб одержання відвару з мучниці звичайної листя загальновідомий [3,9], але ця лікарська форма є нестандартизованою, погано зберігається, складно дотримуватись точності дозування під час використання. Отже, розроблення вітчизняних стандартизованих лікарських засобів на основі мучниці звичайної листя – актуальне завдання сучасної фармації.

Оскільки в Україні немає вітчизняного стандартизованого галенового або новогаленового монопрепарату з мучниці звичайної листя, доцільно визначити оптимальний экстрагент для отримання нових субстанцій із цієї сировини.

Мета роботи

Вивчити фітохімічний профіль і фармакологічну активність сухих екстрактів із мучниці звичайної листя, отриманих різними екстрагентами, для виявлення найбільш перспективної субстанції з діуретичною та уроантисептичною діями.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – сухі екстракти, що отримали з мучниці звичайної листя (виробник ПрАТ «Ліктрави») водою очищеною та розчинами етанолу (30 %, 50 %, 70 %, 96 %).

Для отримання екстрактів 50 г мучниці звичайної листя, подрібненого до розміру часток 2–3 мм, поміщали в колбу, заливали 250 мл розчину етанолу відповідної концентрації (30 %, 50 %, 70 %, 96 %), екстрагували протягом доби за кімнатної температури. Екстракцію повторювали ще раз із новою порцією екстрагенту (250,0 мл) [10]. Витяги об'єднували, відстоювали протягом доби, відфільтровували, стерилізували й упарювали за допомогою ротатійного вакуум-випарного апарата до сухих екстрактів. У такий спосіб отримали сухі екстракти 2, 3, 4 і 5. Із мучниці звичайної листя за відомою технологією отримували відвар [9], який надалі висушували у вакуум-ротатійному апараті до сухого екстракту (екстракт 1).

Ідентифікацію гідроксінонпохідних здійснювали згідно з монографією ДФУ «Мучниці звичайної листя» методом тонкошарової хроматографії (2.2.27) із певними змінами. Так, для виявлення використовували розчин 10 г/л амінопіразолону, 20 г/л калію фериціаніду та аміаку. Для аналізу 0,5 г екстракту мучниці звичайної листя розчиняли в 5 мл суміші метанолу *P* і води *P* у рівних об'ємах, розчин фільтрували, колбу та фільтр обполіскували тими ж самими розчинниками, доводили до об'єму 5 мл. Розчин порівняння – арбутину *P* (25 мг), розчинений у метанолі *P* і доведений до 10,0 мл. Як рухома фазу використовували кислоту мурашину безводну *P* – воду *P* – етилацетат *P* (6 : 6 : 88). Наносили 10 мкл екстракту смугами. Відстань, яку має пройти рухома фаза, становить 15 см від лінії старту [9,11].

Фенольні сполуки ідентифікували методом тонкошарової хроматографії [9,12]. До 0,5 г екстракту мучниці звичайної листя додавали 10 мл метанолу *P*, нагрівали на водяному огрівнику за температури 60 °С зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджували та фільтрували. Як розчин порівняння використовували розчин рутину (3,0 мг) у 10 мл метанолу *P*. Хроматографування виконали в системі етилацетат – вода – кислота мурашина безводна – кислота оцтова безводна (72 : 14 : 7 : 7). Екстракт наносили смугами по 20 мкл. Рухома фаза проходила 15 см від лінії старту. ТШХ пластинку висушували за температури від 100 °С до 105 °С та обприскували розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти в метанолі, потім 50 г/л макроголу 400 у метанолі; сушили на повітрі протягом 30 хв і переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Склад фенольних сполук визначали методом ВЕРХ на хроматографі Shimadzu LC20 Prominence в модульній системі, обладнаній чотириканальним насосом LC20AD, автоматичним пробовідбірником SIL20A, термостатом колонок CTO20A, діодно-матричним детектором SPDМ20A та ChemStation LC20 за таких умов: колонка Phenomenex Luna C18(2), розміром 250 мм × 4,6 мм, розмір часток – 5 мкм; температура колонки – 35 °С; довжина хвилі детектування – 330 нм (для гідроксикоричних кислот, глікозидів флавоноїдів), 370 нм (для агліконів флавоноїдів), 280 нм (для дубильних речовин), 340 нм (кумарини); швидкість потоку рухомої фази – 1 мл/хв; об'єм проби, який вводили, – 5 мкл; рухома фаза: елюент А – 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді; елюент Б – 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Компоненти ідентифікували за часом утримування та за відповідністю УФ-спектрів речовинам-стандартам [13,14].

Дослідження сапонінового складу екстрактів виконали методом ВЕРХ на хроматографі Shimadzu LC20 Prominence у модульній системі, обладнаній чотириканальним насосом LC20AD, автоматичним пробовідбірником SIL20A, термостатом колонок CTO20A, діодно-матричним детектором SPDМ20A та ChemStation LC20 у таких умовах: колонка X-Bridge C18, розміром 150 мм × 4,6 мм із розміром зерна 5 мкм (фірма Waters); температура колонки – 30 °С; довжина хвилі детектування – 205 нм; швидкість потоку рухомої фази – 1,0 мл/хв; об'єм проби, який вводили, – 20 мкл; рухома фаза: метанол для ВЕРХ – 0,2 % розчин амонію ацетату (рН 6,75) у співвідношенні (80 : 20). Режим елюювання – ізократичний. Компоненти ідентифікували за часом утримування та за відповідністю УФ-спектрів речовинам-стандартам. Спектри тритерпенових сапонінів мають максимум поглинання при 200–210 нм, тому детектування цієї групи сполук виконали за 205 нм [13,15].

Кількісне визначення фенольних сполук виконали спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі Thermo Evolution 60S (США) за відповідної довжини хвилі. Вміст суми гідроксінонпохідних визначали у перерахунку на арбутин при 455 нм після реакції з амінопіразолоном [9], суми похідних гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту при 327 нм [15], вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин – при довжині хвилі 417 нм [16], вміст суми фенольних сполук – у перерахунку на галову кислоту при 270 нм [17]. Для отримання статистично вірогідних результатів досліди виконували не менше ніж п'ять разів [9].

Діуретичну активність оцінювали за методом Є. Б. Берхіна [18–20] на безпородних щурах масою 150–220 г, яких утримували у стандартних умовах на звичайному раціоні при вільному доступі до води та їжі. Тварин поділили на три групи по 5 щурів у кожній. Діуретичну дію екстрактів оцінювали за кількістю виділеної сечі через 4 години від початку експерименту. До початку експерименту тварин утримували протягом 2 годин без їжі з вільним доступом до води. Екстракти, які вивчали, вводили перорально у

вигляді водних розчинів у дозі 50 мг/кг за 60 хвилин до початку експерименту. Дослідження здійснили з водним навантаженням 3 % від маси тіла тварини. Контроль – щури, які отримували відповідний об'єм фізіологічного розчину. Догляд за тваринами відповідав положенням Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986) [21].

Антибактеріальну активність екстрактів мучниці звичайної оцінювали методом дифузії в агар у лабораторії біохімії мікроорганізмів і живильних середовищ Інституту мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова під керівництвом канд. біол. наук Т. П. Осолодченко. За рекомендаціями ВООЗ, для визначення активності препаратів використовували референс-штами *Staphylococcus aureus* 25923 ATCC, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 і *Candida albicans* 653/885 ATCC. Для дослідження використовували 1 % розчини екстрактів [14,17].

Результати

Із мучниці звичайної листя різними екстрагентами одержали сухі екстракти. Вихід сухих екстрактів залежно від екстрагента становив $16,72 \pm 0,32$ %; $13,12 \pm 0,63$ %;

$11,84 \pm 0,41$ %; $10,09 \pm 0,28$ % і $6,72 \pm 0,76$ % відповідно. Методом ВЕРХ у сухих екстрактах мучниці звичайної листя визначили вміст основних БАР фенольної природи та сапонінів (табл. 1).

В екстрактах, що одержали, визначили вміст основних груп БАР методом спектрофотометрії (табл. 2, рис. 1).

Результати дослідження діуретичної активності екстрактів наведені в таблиці 3.

Результати досліджень антимікробної активності екстрактів із листя мучниці звичайної наведені в таблиці 4.

Обговорення

Мучниці звичайної листя екстракти сухі – аморфні гігроскопічні порошки від світло-коричневого до коричневого кольору зі слабким запахом.

На ТШХ хроматограмах екстрактів мучниці звичайної листя в системі розчинників кислота мурашина безводна P – вода P – етилацетат P (6 : 6 : 88) при перегляді в денному світлі ідентифікували коричневі зони на рівні зони галоївої кислоти та червоні плями на рівні зони арбутину. Отже, в екстрактах мучниці звичайної листя виявили галоїву кислоту та арбутин. У системі розчинників етилацетат P – вода P – кислота мурашина безводна P – кислота оцтова безводна P (72 : 14 : 7 : 7) у середній частині хроматограми наявна зона у вигляді

Таблиця 1. Результати ВЕРХ аналізу сухих екстрактів мучниці звичайної листя

Речовина	Вміст речовини в екстрактах, мг/100 г				
	1	2	3	4	5
Арбутин	2956,72 ± 57,91	2833,81 ± 43,14	2819,81 ± 37,62	1811,35 ± 42,73	1319,48 ± 44,20
Фенолкарбонові кислоти					
Галоїва кислота	147,31 ± 4,25	151,62 ± 3,25	160,49 ± 3,94	157,31 ± 5,23	141,11 ± 3,81
Елаїнова кислота	64,33 ± 1,22	62,32 ± 1,92	65,19 ± 1,16	61,67 ± 1,54	59,39 ± 1,68
Флавоноїди					
Рутин	11,82 ± 0,03	13,42 ± 0,05	14,23 ± 0,07	15,34 ± 0,08	12,54 ± 0,04
Гіперозид	446,23 ± 13,2	457,08 ± 10,9	535,57 ± 12,7	545,57 ± 13,1	479,57 ± 14,2
Кверцитрин	14,55 ± 0,51	24,87 ± 0,72	39,87 ± 0,73	42,06 ± 0,98	38,87 ± 1,01
Кверцетин	3,58 ± 0,01	3,64 ± 0,07	4,44 ± 0,02	4,56 ± 0,09	3,76 ± 0,04
Ізокверцитрин	0,01	0,01	0,04	0,05	0,03
Катехін	277,57 ± 5,52	281,44 ± 6,33	294,72 ± 5,81	305,11 ± 5,32	272,34 ± 6,22
Сапоніни					
Урсолова кислота	1067,47 ± 83,22	1043,54 ± 69,33	1058,06 ± 73,8	1007,11 ± 70,22	973,18 ± 62,41
Еускапова кислота	38,53 ± 0,72	32,17 ± 0,57	37,74 ± 0,63	37,24 ± 0,54	38,11 ± 0,33
Торментинова кислота	17,49 ± 0,05	17,11 ± 0,03	17,68 ± 0,04	16,26 ± 0,05	14,52 ± 0,07
Уваол	347,63 ± 10,41	351,32 ± 8,41	371,54 ± 9,62	365,25 ± 7,32	361,54 ± 9,63
Олеаноїва кислота	164,52 ± 5,7	162,34 ± 7,53	166,90 ± 5,76	154,67 ± 6,48	142,78 ± 7,34
Еритродіол	160,34 ± 8,11	170,23 ± 7,59	172,91 ± 6,95	176,99 ± 7,43	159,01 ± 8,06
Бетулін	130,82 ± 5,87	134,82 ± 4,92	144,76 ± 4,51	140,63 ± 5,52	131,46 ± 4,57
Лупеол	369,52 ± 11,57	362,49 ± 10,91	392,41 ± 12,47	352,87 ± 9,51	339,34 ± 12,09

жовто-помаранчевої флуоресції, що відповідає рутину. На хроматограмі випробовуваного розчину наявні й інші зони, які давали відповідну флуоресценцію.

В екстрактах мучниці звичайної листя визначили арбутин, 2 фенолкарбонові кислоти, 6 флавоноїдів і 8 сапонінів. Виявили, що арбутин і сапоніни краще екстрагуються водою та слабкими розчинами етанолу, а фенолкарбонові кислоти та флавоноїди – 50–70 % етанолом.

Результати досліджень кількісного вмісту основних груп БАР показали, що з листя мучниці звичайної вода та 30 % розчин етанолу забезпечують найкращу екстракцію гідроксінонпохідних, гідроксикоричні кислоти краще екстрагуються водно-спиртовими розчинами в концентраціях 30–50 %, флавоноїди – в концентраціях 50–70 %. Враховуючи вихід екстрактів, уміст різних груп фенольних сполук та економічний чинник, установили: 50 % спирт етиловий – оптимальний екстрагент для одержання лікарських засобів на основі фенольних сполук із мучниці звичайної листя.

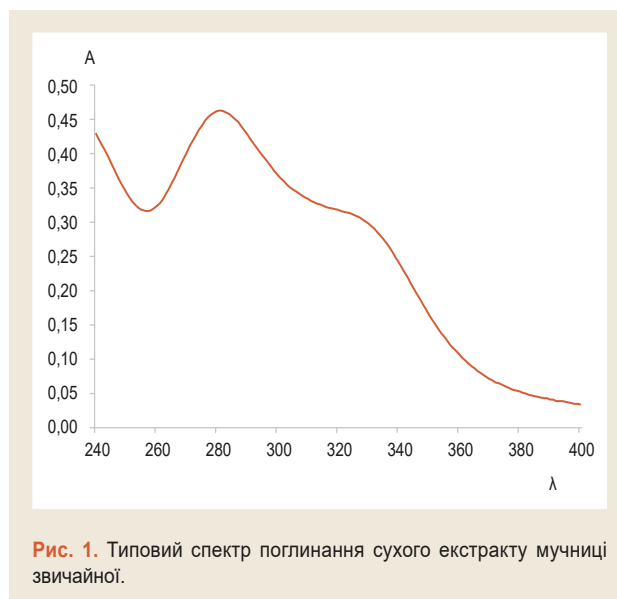


Рис. 1. Типовий спектр поглинання сухого екстракту мучниці звичайної.

Таблиця 2. Вміст основних груп БАР у сухих екстрактах із мучниці звичайної листя

Група БАР	Вміст групи БАР у екстрактах, %				
	1	2	3	4	5
Гідроксінонпохідні	6,98 ± 0,05	6,52 ± 0,07	5,16 ± 0,04	4,52 ± 0,05	2,67 ± 0,03
Гідроксикоричні кислоти	2,88 ± 0,02	3,31 ± 0,06	3,25 ± 0,07	3,05 ± 0,05	2,91 ± 0,02
Флавоноїди	4,30 ± 0,06	4,86 ± 0,07	5,05 ± 0,03	5,32 ± 0,09	4,65 ± 0,05
Сума фенольних сполук	17,68 ± 0,09	19,75 ± 0,08	19,80 ± 0,06	20,01 ± 0,08	15,72 ± 0,04

Таблиця 3. Діуретична активність сухих екстрактів мучниці звичайної листя

Групи тварин	Доза, мг/кг	Середній об'єм діурезу, мл	Збільшення діурезу щодо контролю, %
Група 1 (контрольна, n = 6)	–	2,07 ± 0,16*	0
Група 2 (сухий екстракт 1, n = 6)	50	3,10 ± 0,08*	50
Група 3 (сухий екстракт 2, n = 6)	50	3,25 ± 0,10*	57
Група 4 (сухий екстракт 3, n = 6)	50	3,51 ± 0,30*	70
Група 5 (сухий екстракт 3, n = 6)	50	3,05 ± 0,10*	47
Група 5 (сухий екстракт 3, n = 6)	50	2,75 ± 0,30*	33
Група 5 (препарат порівняння гіпотіазид, n = 6)	25	3,98 ± 0,17*	92

*: вірогідність результатів при $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 4. Результати вивчення антимікробної активності сухих екстрактів із мучниці звичайної листя

Мікроорганізм	Зона затримки росту, мм					
	Екстракт 1	Екстракт 2	Екстракт 3	Екстракт 4	Екстракт 5	Хлорофіліпт
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21,3 ± 0,6	20,7 ± 0,9	22,3 ± 1,0	21,3 ± 1,0	18,7 ± 0,7	20,0 ± 0,2
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	20,0 ± 1,6	19,0 ± 1,3	20,7 ± 0,6	20,6 ± 1,3	20,0 ± 1,5	14,0 ± 0,2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	22,0 ± 0,7	21,3 ± 1,0	20,0 ± 1,5	21,0 ± 0,5	Ріст	Ріст
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	22,6 ± 1,0	21,6 ± 1,0	23,7 ± 0,6	22,0 ± 0,6	22,0 ± 0,7	Ріст
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	20,3 ± 1,3	19,3 ± 1,0	20,3 ± 1,5	20,0 ± 1,3	Ріст	Ріст
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	23,5 ± 1,5	23,0 ± 1,0	23,3 ± 1,5	20,0 ± 0,3	19,3 ± 1,5	Ріст

Для підтвердження цього оцінили діуретичну й анти-мікробну активності сухих екстрактів мучниці звичайної листя. У результаті дослідження діуретичної активності екстрактів мучниці звичайної листя встановили, що найбільшу діуретичну активність має екстракт, що одержаний 50 % етанолом, у дозі 50 мг/кг, збільшуючи діурез на 70 %; це на 22 % менше, ніж активність лікарського засобу гіпотіазид у дозі 25 мг/кг. Діуретична активність екстракту, що отриманий 96 % спиртом, у дозі 50 мг/кг становила 33 % – на 59 % менше, ніж активність препарату порівняння.

За даними, що наведені в *таблиці 4*, сухі екстракти мучниці звичайної листя виявили активність щодо *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* і *C. albicans* на рівні з екстрактом із відвару листя мучниці. Екстракти, що отримали, мають ширший спектр анти-мікробної активності порівняно з референс-препаратом Хлорофіліптом. Сухий екстракт мучниці звичайної, що отримали 50 % етанолом, показав найвищу активність щодо *P. aeruginosa* та *C. albicans*.

Екстракт, який одержали водою за технологією відвару, мав діуретичний ефект на рівні 50 %. Отже, найбільш перспективною субстанцією з діуретичною та уроантисептичною активностями є сухий екстракт, що отримали 50 % етанолом.

Висновки

1. У результаті фітохімічних і фармакологічних досліджень встановили, що сухий екстракт з мучниці звичайної листя, отриманий 50 % розчином етанолу, – найбільш перспективна субстанція з діуретичною та уроантисептичною діями.

2. Екстракт, який отримали, – перспективна субстанція, що буде використана для розроблення лікарських форм нових лікарських засобів з уроантисептичною та діуретичною діями.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи результати, доцільно стандартизувати отриманий сухий екстракт із мучниці звичайної листя. Склад фенольних сполук екстракту вказує, що він потенційно може мати гіпоглікемічну й гіполіпідемічну дії, тому доцільно вивчити ці види активності. На основі цього екстракту надалі можна одержати модифіковані новогаленові екстракти та лікарські форми.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Сучасні підходи до створення нових лікарських засобів для корекції метаболічного синдрому», № держреєстрації 0120U102486.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Чайка Н. Б., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-2759-5350](https://orcid.org/0000-0003-2759-5350)

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

ORCID ID: [0000-0001-9545-8548](https://orcid.org/0000-0001-9545-8548)

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

ORCID ID: [0000-0002-1161-8151](https://orcid.org/0000-0002-1161-8151)

Бородина Н. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1217-7420](https://orcid.org/0000-0003-1217-7420)

Кіреєв І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5413-9273](https://orcid.org/0000-0002-5413-9273)

Старченко Г. Ю., асистент каф. фармації, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7125-0838](https://orcid.org/0000-0002-7125-0838)

Information about authors:

Chaika N. B., PhD-student of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

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

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

Borodina N. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kireyev I. V., DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Starchenko H. Yu., Assistant Professor of the Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Чайка Н. Б., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кошевой О. Н., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Комиссаренко Н. А., ассистент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Бородина Н. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Киреев И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Старченко Г. Ю., ассистент каф. фармации, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Плеханов А. Н., Дамбаев А. Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2016. Т. 1, № 1. С. 70-74. <https://doi.org/10.12737/21490>
- [2] Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30-36.
- [3] Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. Москва: Новая Волна, 2020. 1216 с.
- [4] Комpendіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ: МОПІОН, 2019. 2700 с.
- [5] Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради В. П. Черних. 3-те вид., переробл. і доповн. Київ: МОПІОН, 2016. 1952 с.
- [6] Pegg R. B., Rybarczyk A., Amarowicz R. Chromatographic separation of tannin fractions from a bearberry-leaf (*Arctostaphylos uva-ursi* L. Sprengel) extract by HPLC – a short report. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 2008. Vol. 58, Iss. 4. P. 485-490.
- [7] Amarowicz R., Pegg R. B. Inhibition of proliferation of human carcinoma cell lines byphenolic compounds from a bearberry-leaf crude extract and its fractions. *Journal of Functional Foods*. 2013. Vol. 5, Iss. 2. P. 660-667. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.009>
- [8] Flavonoids, sugars and fruit acids of alpine bearberry (*Arctostaphylos alpina*) from Finnish Lapland / K. Linderborg, O. Laaksonen, H. Kallio, B. Yang. *Food Research International*. 2011. Vol. 44, Iss. 7. P. 2027-2033. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.036>
- [9] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків:

- Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.
- [10] Дослідження динаміки екстрагування біологічно активних речовин з листя мучниці звичайної / Н. Б. Чайка, М. А. Комісаренко, О. М. Кошовий та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 4. С. 64-68. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2019-4-64>
- [11] Дослідження фенольних сполук спиртового екстракту з листя брусниці звичайної / М. А. Комісаренко, А. С. Гейдеріх, А. М. Ковальова, О. М. Кошовий. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т. 7, № 2. С. 24-26.
- [12] The study of the chemical composition of the components of the motherwort herb / Ye. A. Romanenko, O. M. Koshovyi, A. M. Komissarenko et al. *Вісник фармації*. 2018. № 3. С. 34-38. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2222>
- [13] Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України / М. М. Мига, О. М. Кошовий, Т. В. Ільїна та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 291-297. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184191>
- [14] Кошовий О. М. Сучасні підходи до створення лікарських засобів на основі рослин родів Евкалипт та Шавлія : автореф. дис. ... док. фармац. наук : 15.00.02 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2013. 39 с.
- [15] Saponins of the extracts of *Galium aparine* and *Galium verum* / I. L. Shynkovenko, T. V. Ilyina, A. M. Kovalyova et al. *Вісник фармації*. 2018. № 4. Р. 16-23. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2225>
- [16] The study of the chemical composition and pharmacological activity of *Salvia officinalis* leaves extracts getting by complex processing / O. N. Koshovyi, G. V. Vovk, E. Yu. Akhmedov, A. N. Komissarenko. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2016. № 1. С. 30-34.
- [17] Порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *Salvia verticillata* та *Salvia officinalis* для встановлення перспективи створення нового лікарського засобу / М. М. Мига, О. М. Кошовий, О. В. Гамуля та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1. С. 61-71. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198136>
- [18] Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек. *Химико-фармацевтический журнал*. 1977. Т. 11, № 5. С. 3-11.
- [19] Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / О. В. Стефанов. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
- [20] Діуретична активність фітосубстанцій із листя брусниці звичайної / К. В. Цемєнко, І. В. Кіреєв, М. А. Комісаренко, О. М. Кошовий. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3. С. 312-317. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145276>
- [21] European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series-No. 123. Strasbourg, 18.III.1986. URL: <http://www.worldlii.org/int/other/COETS/1986/1.html>
- [8] Linderborg, K., Laaksonen, O., Kallio, H., & Yang, B. (2011). Flavonoids, sugars and fruit acids of alpine bearberry (*Arctostaphylos alpina*) from Finnish Lapland. *Food Research International*, 44(7), 2027-2033. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.036>
- [9] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [10] Chaika, N. B., Komissarenko, M. A., Koshovyi, O. M., Kovaleva A. M., & and Borodina, N. V. (2019). Doslidzhennia dynamiky ekstrahuvannia biolohichno aktyvnykh rechovyn z lystia muchnytsi zvychnoi [Research in the dynamics of biologically active substances extraction from the arctostaphylos ufa-ursi leaves]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, (4), 64-68. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2019-4-64>
- [11] Komissarenko, N. A., Geiderikh, A. S., Kovaleva, A. M., & Koshevoy, O. N. (2012). Doslidzhennia fenolnykh spoluk spyrtovoho ekstraktu z lystia brusnytsi zvychnoi [The study of phenolic compounds of alcoholic extract from the leaves of *vacinium vitis-idaea*]. *Ukrayinskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medycyny – Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, (2), 24-26. [in Ukrainian].
- [12] Romanenko, Ye. A., Koshovyi, O. M., Komissarenko, A. M., Golembiovsk, O. I., & Gladish Yu. I. (2018). The study of the chemical composition of the components of the motherwort herb. *Visnyk farmatsii – News of Pharmacy*, (3), 34-38. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2222>
- [13] Myha, M. M., Koshovyi, O. M., Ilyina, T. V., Borodina, N. V. & Skibitka, M. I. (2019). Doslidzhennia fenolnykh spoluk lystia nefarmakopeinykh vydiv rodu *Salvia* flory Ukrainy [Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia* from Ukrainian flora]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 291-297. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184191>
- [14] Koshovyi, O. M. (2013). *Suchasni pidkhody do stvorennia likarskykh zasobiv na osnovi rosllyn rodiv Evkalipt ta Shavliia* [Modern approaches to the creation of medicinal products based on plants of the genera *Eucalyptus* and *Sage* (Doctoral dissertation)]. NFAU. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [15] Shynkovenko, I. L., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Goryacha, O. V., Golembiovsk, O. I. & Koshovyi, O. M. (2018). Saponins of the extracts of *Galium aparine* and *Galium verum*. *Visnyk farmatsii – News of Pharmacy*, (4), 16-23. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2225>
- [16] Koshovyi, O. M., Zagayko, A. L., Kolychev, I. O., Akhmedov, E. Yu. & Komissarenko, A. N. (2016). Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, (1), 18-23.
- [17] Myha, M. M., Koshovyi, O. M., Hamulia, O. V., Verkhovodova, Yu. V., Kireiev, I. V., & Komissarenko, A. M. (2020). Porivnialne farmakohnostychno ta farmakolohichne doslidzhennia lystia *Salvia verticillata* ta *Salvia officinalis* dlia vstanovlennia perspektyvy stvorennia novoho likarskoho zasobu [Comparative pharmacognostic and pharmacological study of *Salvia verticillata* and *Salvia officinalis* leaves to establish the prospect of creating a new medicines]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(1), 61-71. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198136>
- [18] Berkhin, Ye. B. (1977). Metody izucheniya deystviya novykh khimicheskikh soyedineniy na funktsiyu pochek [Methods for studying the effect of new chemical compounds on renal function]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 11(5), 3-11. [in Russian].
- [19] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of medicines] Kyiv: Avitzena. [in Ukrainian].
- [20] Tsemenko, K. V., Kireiev, I. V., Komissarenko, M. A., & Koshovyi, O. M. (2018). Diuretychna aktyvnist fitosubstansii iz lystia brusnytsi zvychnoi [Diuretic activity of phytosubstances from *vacinium vitis-idaea* leaves]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 18(3), 312-317. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145276>
- [21] Council of Europe. (n.d.). *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. European Treaty Series-No. 123. Strasbourg, 18.III.1986. <http://www.worldlii.org/int/other/COETS/1986/1.html>



Наукове обґрунтування концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін

Л. І. Кучеренко^{*1,2,E,F}, І. А. Мазур^{1,2,D}, Р. Р. Акопян^{1,A,C,D}, О. О. Портна^{1,B}, Г. І. Ткаченко^{1,B}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

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

Протягом усієї історії людства катаракта – одна з основних причин сліпоти. Вивчили ринок лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва для терапії цього захворювання. Об'єкт дослідження – підгрупа S10X Інші офтальмологічні засоби. Співробітники кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» синтезували нову сполуку, яка отримала назву Ангіолін. Для нового лікарського засобу запропонована раціональна лікарська форма – очні краплі, оскільки це найпоширеніша лікарська форма для терапії цієї патології. Раніше визначили оптимальний вміст діючої речовини в очних краплях. За технологічними параметрами очні краплі необхідно ізотонувати, тобто в їхній склад слід додати допоміжні речовини.

Мета роботи – наукове обґрунтування концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Матеріали та методи. Під час роботи на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ виготовили три розчини очних крапель Ангіолін із різним складом, розраховали теоретичну осмолярність.

Результати. Точний теоретичний розрахунок осмолярності розчинів, що містять речовини з великою молекулярною масою, комплексних сумарних екстрактів і висококонцентрованих розчинів неможливий. Оскільки як допоміжну речовину використовували метилцелюлозу, такий розрахунок доцільно виконати експериментальним шляхом через визначення осмолярності. На підставі виконаних досліджень для коригування осмолярності обрали натрію хлорид. Оптимальна концентрація натрію хлориду – 7,0 г/л, яка створює осмолярність препарату, що дорівнює 234,3 мосмоль/кг. Розрахункове значення при тій самій концентрації натрію хлориду становить 239,56 мосмоль/л. Розраховане з нього значення осмолярності очних крапель становить 302,18 мосмоль/л, що підтверджує правильність визначеної концентрації натрію хлориду у складі очних крапель.

Висновки. Науково обґрунтували концентрацію допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Ключові слова: очні краплі, ангіолін, осмолярність, осмолярність, натрію хлорид, метилцелюлоза.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 52–55

Scientific substantiation of the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angiolin

L. I. Kucherenko, I. A. Mazur, R. R. Akopian, O. O. Portna, H. I. Tkachenko

Throughout human history, cataracts have been one of the leading causes of blindness. For this disease, we studied the market of drugs of domestic and foreign production. The object of our study was the subgroup S10X Other ophthalmic drugs. Employees of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU) together with specialists of the NGO "Pharmatron" was synthesized a new compound, which was named Angiolin. A rational dosage form in the form of eye drops was proposed for the new drug. Since the drops continue to be the most common and widely used in practice dosage form. We have previously selected the optimal content of the active substance in eye drops. As is known from the technological parameters, eye drops must be isotonic, ie in their composition should be added excipients.

The aim of our work is to select the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angiolin.

Materials and methods. During the work at the Department of Pharmaceutical Chemistry of ZSMU, three solutions of eye drops Angiolin with different composition were prepared, and later the theoretical osmolarity was calculated.

Results. Accurate theoretical calculation of the osmolarity of solutions containing substances with high molecular weight, complex total extracts, and highly concentrated solutions is impossible. Since the excipient was used methylcellulose, it was better to perform such a calculation experimentally, through the determination of osmolality. On the basis of the conducted researches, for correction of osmolarity,

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226773>

UDC 615.31-021.633-022.11:615.457.1.014.24

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226773](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226773)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 52–55

Key words: eye drops, angiolin, osmolarity, osmolality, sodium chloride, methylcellulose.

*E-mail: farm_chem@bigmir.net

Received: 02.11.2020 // Revised: 12.11.2020 // Accepted: 16.11.2020

we were chosen – sodium chloride. Sodium chloride was selected at a concentration of 7.0 g/l, which creates an osmolality of the drug equal to 234.3 mosmol/kg. The estimated value at the same concentration of sodium chloride was 239.56 mosmol/l. The value of osmolality of eye drops was calculated from it makes 302,18 mosmol/l that was confirmed the correctness of the chosen concentration of sodium chloride as a part of eye drops.

Conclusions. Based on the above, we selected the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angiolin.

Key words: eye drops, angiolin, osmolality, osmolality, sodium chloride, methylcellulose.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 52–55

Научное обоснование концентрации вспомогательных веществ для изготовления глазных капель Ангиолин

Л. И. Кучеренко, И. А. Мазур, Р. Р. Акоюн, Е. А. Портная, Г. И. Ткаченко

На протяжении всей истории человечества катаракта – одна из основных причин слепоты. Исследовали рынок лекарственных средств отечественного и зарубежного производства для лечения данного заболевания. Объект исследования – подгруппа S10X Другие офтальмологические средства. Сотрудники кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета (ЗГМУ) совместно со специалистами НПО «Фарматрон» синтезировали новое соединение, получившее название Ангиолин. Для нового лекарственного средства предложена рациональная лекарственная форма – глазные капли, так как это самая распространенная лекарственная форма для терапии этой патологии. Ранее определили оптимальное содержание действующего вещества в глазных каплях. По технологическим параметрам глазные капли необходимо изотонировать, то есть в их состав следует добавить вспомогательные вещества.

Цель работы – научное обоснование концентрации вспомогательных веществ для изготовления глазных капель Ангиолин.

Материалы и методы. В ходе работы на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ приготовлены три раствора глазных капель Ангиолин с разным составом, в дальнейшем рассчитали теоретическую осмолярность.

Результаты. Точный теоретический расчет осмолярности растворов, содержащих вещества с большой молекулярной массой, комплексных суммарных экстрактов и высококонцентрированных растворов невозможен. Поскольку как вспомогательное вещество использовали метилцеллюлозу, такой расчет лучше провести экспериментальным путем через определение осмолярности. В результате проведенных исследований для корректировки осмолярности выбран натрия хлорид. Оптимальная концентрация натрия хлорида – 7,0 г/л, которая создает осмолярность препарата, равную 234,3 мосмоль/кг. Расчетное значение при той же концентрации натрия хлорида составляет 239,56 мосмоль/л. Рассчитанное из него значение осмолярности глазных капель – 302,18 мосмоль/л, что подтверждает правильность выбранной концентрации натрия хлорида в составе глазных капель.

Выводы. Научно обоснована концентрация вспомогательных веществ для изготовления глазных капель Ангиолин.

Ключевые слова: глазные капли, ангиолин, осмолярность, осмолярность, натрия хлорид, метилцеллюлоза.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 52–55

Протягом усієї історії людства катаракта була і залишається однією з основних і найпоширеніших причин сліпоти. Для лікування катаракти використовують офтальмологічні лікарські засоби вітчизняного та іноземного виробництва [2].

Дослідили ринок лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва для лікування катаракти. Результати систематизували на основі чинної класифікації АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), де лікарські засоби класифікуються відповідно до терапевтичного застосування, чітко простежується поєднання фармакологічних, фізико-хімічних і терапевтичних властивостей лікарських препаратів в анатомічні групи та підгрупи.

Об'єкт дослідження – засоби, що застосовуються в офтальмології, як-от підгрупа S10X Інші офтальмологічні засоби. Виявили: 60 % фірм-виробників постачають лікарські препарати для лікування захворювання склери, рогівки, райдужної оболонки, циліарного тіла, а асортимент для лікування захворювань кришталика (катаракта) вкрай малий.

Серед українських фармацевтичних компаній лідером із виробництва лікарських препаратів для лікування

катаракти є ТОВ ДЗ ДНЦЛЗ, препарати якої становлять 12 % від усього виробництва. Крім того, чималий обсяг продукції на фармацевтичний ринок України надходить від ТОВ «Фармекс груп», по 4 % – від фармацевтичних компаній ФК «Здоров'я», АТ «Фармак», АТ «БІОЛІК».

Співвідношення між лікарськими засобами вітчизняних і закордонних виробників становить 40 % і 60 % відповідно.

Отже, асортимент лікарських засобів для лікування катаракти обмежений, складається насамперед із лікарських препаратів закордонного походження. Тому перспективним є створення нових офтальмологічних лікарських засобів для збільшення лікувального ефекту, а також розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку, надалі – отримання відносно недорогого лікарського засобу порівняно з іншими лікарськими препаратами [9,10].

Незважаючи на наукові досягнення останніх років у галузі створення нових офтальмологічних лікарських засобів, очні краплі залишаються найпоширенішою лікарською формою завдяки традиційності виробництва, зручності застосування [1].

Співробітники кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» синтезували нову сполуку, що отримала назву Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-гіоацетат). Ангіолін має протизапальну, ранозагоювальну, репаративну дію [6]. Для нового лікарського засобу запропонована і створена раціональна лікарська форма – очні краплі. Раніше визначили оптимальний вміст діючої речовини в очних краплях. Як відомо, за технологічними параметрами очні краплі необхідно ізотонувати, тобто в їхній склад слід додати допоміжні речовини [3–5].

Мета роботи

Наукове обґрунтування концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використовували сертифіковану субстанцію ангіолін (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117), як допоміжні речовини використовували метилцелюлозу (серія 26101197551, виробник: Вайсенборн, ФРН), натрію хлорид, воду очищену [7,8].

Під час роботи в лабораторії зі стандартизації та технології лікарських засобів на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ виготовили три розчини очних крапель Ангіолін із різним складом:

– **Розчин № 1.** Склад із трьома компонентами: ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, NaCl 0,7 г, води очищеної 1000,00 мл;

– **Розчин № 2.** Склад із двома компонентами: ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, води очищеної 100,00 мл;

– **Розчин № 3.** Склад з одним компонентом: ангіолін 1 г, води очищеної 100,00 мл.

Надалі розраховували теоретичну осмолярність. Використали формулу:

$$O_s = \frac{P \cdot n \cdot 1000}{M}$$

де P – концентрація речовин в 1 л розчину (г/л);

n – кількість дисоційованих іонів;

M – молекулярна маса речовини.

Результати

У нормі осмотичний тиск плазми крові, слізної рідини і 0,9 % розчину натрію хлориду становить 730 кПа, осмолярність – 307 мосмоль/л, осмолярність – приблизно 310 мосмоль/кг.

Необхідна область осмолярності очних крапель досягається додаванням розрахованих кількостей ізотонічних компонентів. Під час розрахунку встановили, що значення осмолярності для ангіоліна з молярною масою 319,84 становить 62,2. Для натрію хлориду з молярною

Таблиця 1. Осмолярність трьох розчинів очних крапель Ангіолін

Розчини	Склад розчину, %	Осмолярність, мосмоль/кг
Розчин № 1	ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, NaCl 0,7 г, води очищеної 1000,00 мл	62; 61; 61 = 61,3
Розчин № 2	ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, води очищеної 100,00 мл	61; 62; 62 = 61,7
Розчин № 3	ангіолін 1 г, води очищеної 100,00 мл.	297; 295; 296 = 296

масою 58,44 дорівнює 239,56. Загальна осмолярність для очних крапель Ангіолін – 302,18. Однак точний теоретичний розрахунок осмолярності розчинів, що містять речовини з великою молекулярною масою, комплексних сумарних екстрактів і висококонцентрованих розчинів неможливий. Оскільки в нашому випадку допоміжною речовиною для очних крапель є метилцелюлоза, то такий розрахунок краще виконати експериментальним шляхом через визначення осмолярності.

Наступний етап дослідження – експериментальна частина визначення осмолярності розчину очних крапель Ангіолін. Дослідження виконали за допомогою приладу – осмометру The Advanced® Osmometer Model 303. Встановили, що цей показник становить 296,0 мосмоль/кг, тобто близьке до значення осмолярності слізної рідини (300,0 мосмоль/кг). Розрахункове значення осмолярності, як правило, вище від значення, що отримане експериментально.

Обговорення

Для вимірювання осмолярності виготовили три розчини очних крапель. Визначення здійснювали зі зниженням температури замерзання розчину (фармакопейний метод) (ДФУ). Прилад калібрували та перевіряли на стандартному розчині натрію хлориду 290 мосмоль/кг. У пробірку поміщали 0,20–0,25 мл і вимірювали осмолярність. Результати вимірювання наведені в *таблиці 1*.

За результатами дослідження, що подані в *таблиці 1*, для коригування осмолярності обрали натрію хлорид.

Визначили, що оптимальна концентрація натрію хлориду – 7,0 г/л, яка створює осмолярність препарату, що дорівнює 234,3 мосмоль/кг.

Розрахункове значення при тій самій концентрації натрію хлориду становить 239,56 мосмоль/л. Розраховане з нього значення осмолярності очних крапель становить 302,18 мосмоль/л, що підтверджує правильність визначеної концентрації натрію хлориду у складі очних крапель.

Висновки

Науково обґрунтували концентрацію допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Перспективи подальших досліджень. Планується розробити технологію нового офтальмологічного лікарського

засобу – очні краплі на основі похідних 1,2,4-тріазолу ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетату); визначити оптимальні методи аналізу та проєкт методик контролю якості для розроблених очних крапель.

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 хімії, Запорізький державний медичний університет, віцепрезидент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Акопян Р. Р., очна аспірантка каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Портна О. О., доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Г. І., старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Mazur I. A., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Akopian R. R., PhD-student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Tkachenko H. I., Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Акопян Р. Р., дневной аспирант каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор, каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Портная Е. А., доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Г. И., старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.
- [2] Сомов Е. Е. Клиническая офтальмология. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : МЕДпресс-информ, 2017. 416 с.
- [3] Акопян Р. Р. Щодо створення нового офтальмологічного лікарського засобу для лікування опіків очей та катаракти. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доповідей наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 2019. С. 135.
- [4] Experimental evaluation of the specific activity of the new Angiolin dosage form in the research corneal burn's condition / I. F. Bielenichev, L. I. Kucherenko, I. A. Mazur et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 6. С. 815-819. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186626>

- [5] Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Акопян Р. Р. Доклінічні дослідження специфічної активності 1% очних крапель Ангіолін в умовах експериментальної катаракти. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14-15 лист. 2019 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 113-114.
- [6] Щодо стандартизації таблеток L-лізинію 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат / О. С. Бідненко, Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, Г. І. Ткаченко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2. С. 38-42. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70708>
- [7] Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.
- [8] Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 512 с.
- [9] Theoretical study about L-arginine complexes formation with thiotriazolol / L. I. Kucherenko, O. V. Hromylova, I. A. Mazur, S. V. Shishkina. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 1. С. 108-112. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91736>
- [10] Гладунова Е. П., Шиrolапова А. Ю., Куркин В. А. Совершенствование обеспечения населения контролируемыми группами лекарственных препаратов. *Фармация*. 2015. № 2. С. 32-36.

References

- [1] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [2] Somov, E. E. (2017). *Klinicheskaya oftalmologiya* [Clinical ophthalmology. Moscow] (4th ed.). Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [3] Akopian, R. R. (2019). Shchodo stvorennia novoho oftalmologichnoho likarskoho zasobu dlia likuvannia opikiv ochei ta katarakty [Regarding the development of a new ophthalmic drug for the treatment of eye burns and cataracts]. *Aktualni pytannia sushasnoi medytsyny i farmatsii 2019* (pp. 135). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [4] Bielenichev I. F., Kucherenko L. I., Mazur I. A., Akopian R. R., Khromylova O. V., & Pavliuk I. V. (2019). Experimental evaluation of the specific activity of the new Angiolin dosage form in the research corneal burn's condition. *Zaporozhye medical journal*, 21(6), 815-819. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186626>
- [5] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., & Akopian, R. R. (2019, November 14-15). Doklinichni doslidzhennia spetsyifichnoi aktyvnosti 1% ochnykh krapel Anhiolin v umovakh eksperymentalnoi katarakty [Preclinical studies of the specific activity of 1% of Angiolin eye drops in experimental cataracts]. *Technological and biopharmaceutical aspects of developing of drugs with different orientation of action*. Materials of Scientific and Practical Conference (pp. 113-114). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [6] Bidnenko, O. S., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Tkachenko, G. I. (2016). Shchodo standartyzatsii tabletok L-lizynii 3-metyl-1,2,4-tryazoliil-5-tioatsetat [On the standardization of tablets of L-lysine 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 38-42. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70708>
- [7] Krasnyuk, I. I., Mikhailova, G. V., Denisova, T. V., & Sklyarenko, V. I. (2015). *Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Tekhnologiya lekarstvennykh form* [Pharmaceutical technology. Technology of dosage forms]. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
- [8] Allen, Loid V., & Gavrilov, A. S. (2014). *Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Izgotovlenie lekarstvennykh preparatov* [Pharmaceutical technology. Manufacturing of medicines]. Moscow : GEOTAR-Media. [in Russian].
- [9] Kucherenko L. I., Hromylova O. V., Mazur I. A., & Shishkina S. V. (2017). Theoretical study about L-arginine complexes formation with thiotriazolol. *Zaporozhye medical journal*, 19(1), 108-112. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91736>
- [10] Gladunova, E. P., Shirolapova, A. Yu., & Kurkin, V. A. (2015). Sovershenstvovanie obespecheniya naseleniya kontroliruemyimi gruppami lekarstvennykh preparatov [Improving the provision of the population with controlled drug groups]. *Pharmacy*, (2), 32-36. [in Russian].



Термогравіметричні дослідження назального засобу з антагоністом інтерлейкіну-1 β (IL-1Ra)

Б. С. Бурлака *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) – активний фармацевтичний інгредієнт, який отримують методом генної трансформації *Escherichia coli*, забезпечує нейропротекторний ефект, як-от гальмування процесів окислювальної модифікації білків, нормалізацію функціональної активності мітохондрій, енергетичного обміну, неврологічного статусу в постішемичному періоді. Впродовж попередніх комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розробили склад нової інтраназальної форми, рецептура включає IL-1Ra, натрій КМЦ, D-пантенол, бензалконію хлорид, трилон Б, твін-80, фосфатний буферний розчин – рН 6.0 (ДФУ 2). Враховуючи особливості технологічного процесу, під час створення нової гелевої лікарської форми необхідну обґрунтувати температурний режим виготовлення основи-носія, введення діючої речовини в основу, а також спрогнозувати можливу хімічну взаємодію окремих компонентів. Тому актуальним є застосування термогравіметричного аналізу в фармацевтичній технології.

Мета роботи – здійснити термогравіметричне дослідження нової назальної форми з антагоністом інтерлейкіну-1 β (IL-1Ra).

Матеріали та методи. Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1Ra). Використали допоміжні речовини: натрій карбоксиметилцелюлозу, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид. Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатний буферний розчин (рН 6.0) за рецептурою згідно з ДФУ 2 видання. Крім окремих компонентів готового назального гелю, готували назальний гель без IL-1Ra, а також гель з IL-1Ra. Термографічний аналіз виконали на дериватографі Shimadzu DTG-60 (Японія) з платиново-платинородієвою термодушкою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 °С до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували α -Al₂O₃. Швидкість нагрівання – 10 °С за хвилину. Маса зразків – від 19,22 мг до 52,91 мг. Результати дериватографічного аналізу фіксував як криві Т, DTA, TGA. Крива Т на дериватограмі показує зміну температури, крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA показує диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, її можна використовувати для якісного оцінювання дериватограм.

Результати. Дослідження складалося з двох етапів. На першому вивчали дериватограми дослідних зразків, окремих інгредієнтів готового назального гелю (діюча та допоміжні речовини: IL-1Ra, натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид, фосфатний буферний розчин – рН 6.0). На другому етапі готували зразки назальних гелів: назальний гель із необхідною кількістю допоміжних речовин, крім діючої речовини – IL-1Ra, а також назальний гель, що містив IL-1Ra та необхідну кількість допоміжних речовин. У результаті отримали окремі параметри термогравіметричного аналізу у вигляді графічного зображення – дериватограми, які потім аналізували.

Висновки. Під час термогравіметричних досліджень окремих компонентів назального гелю з IL-1Ra, а також назальних гелів із діючою речовиною та без неї встановили: технологічний процес виготовлення гелю з IL-1Ra доцільно проводити, враховуючи термолабільні сполуки. Спочатку потрібно приготувати основу без консерванта й IL-1Ra. Далі за температури не більше ніж 40 °С розчинити консервант, а потім при охолодженні до 20 °С додати IL-1Ra. Розроблена лікарська форма гелю з IL-1Ra – суміш діючих і допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють і можуть поєднуватися.

Ключові слова: рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 β (IL-1Ra), термогравіметрія, назальна лікарська форма.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 56–63

Thermogravimetric studies of a nasal preparation with an interleukin-1 β (IL-1Ra) antagonist

B. S. Burlaka

Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an active pharmaceutical ingredient obtained by the method of gene transformation of *Escherichia coli*, provides a neuroprotective effect, namely – inhibition of oxidative modification of proteins, normalization of functional activity of mitochondrial energy, mitochondrial energy. Early complex physical-chemical, microbiological, and biopharmaceutical studies have developed a new intranasal formulation, the formulation of which contains: IL-1Ra, sodium carboxymethyl cellulose, D-panthenol, benzalkonium chloride, trilon B, Tween-80, phosphate buffer solution. Given the peculiarities of the technological process, when creating

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226780>

UDC 615.45.032.21:615.214.3].074
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226780](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226780)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 56–63

Key words: IL-1Ra, thermogravimetry, nasal dosage form.

*E-mail: burlakabogdan@gmail.com

Received: 15.10.2020 // Revised: 26.10.2020 // Accepted: 03.11.2020

a new gel dosage form, it is necessary to justify the temperature of the carrier base, the introduction of the active substance into the base, as well as to predict the possible chemical interaction of individual components in the dosage form. Therefore, the application of thermogravimetric analysis in pharmaceutical technology is relevant.

The aim of the work is to conduct thermogravimetric studies of a new nasal form with an antagonist of interleukin-1 β (IL-1Ra).

Materials and methods. The objects of thermogravimetric studies were: semi-finished product-solution of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1Ra). Excipients were: sodium carboxymethylcellulose, tween-80, D-panthenol, trilon B, benzalkonium chloride. To ensure the appropriate pH value used phosphate buffer solution (pH 6.0), according to the recipe to State Pharmacopoeia 2 ed. In addition to the individual components of the finished nasal gel, also prepared nasal gel without IL-1Ra, as well as gel with IL-1Ra. The thermographic analysis was performed on a derivatograph – Shimadzu DTG-60 (Japan) with a platinum-platinum-rhodium thermocouple when heating the samples in aluminum crucibles (from 15 °C to 250 °C). Al₂O₃ was used as a reference substance. The heating rate was 10 °C per minute. The weight of the test samples ranged from 19.22 mg to 52.91 mg. The derivatograph graphically recorded the obtained data in the form of curves T, DTA, TGA. The T curve on the derivatogram shows the change in temperature, and the TGA curve shows the change in mass of the sample during the study period. The DTA curve reflects the differentiation of thermal effects, contains information about endothermic and exothermic maxima, can be used for qualitative evaluation of the derivatogram.

Results. The study consisted of two stages. At the first stage, we studied the derivatograms of experimental samples – individual ingredients of the finished nasal gel – active and excipients, namely: IL-1Ra, sodium carboxymethylcellulose, tween-80, D-panthenol, trilon B, benzalkonium chloride, phosphate buffer solution 6.0. In the second stage, samples of nasal gels were prepared: nasal gel with the required amount of excipients, in addition to the active substance – IL-1Ra, as well as a nasal gel containing IL-1Ra and the required amount of excipients. As a result, we obtained some parameters of thermogravimetric analysis in the form of a graphical image – derivatograms, which were then analyzed.

Conclusions. Thermogravimetric studies of individual components of nasal gel with IL-1Ra, as well as nasal gels with active substance and without active substance, were found that the manufacturing process of gel with IL-1Ra should be carried out taking into account thermolabile compounds. First, you need to prepare the base without preservative and IL-1Ra. Then at a temperature not exceeding 40 °C dissolve the preservative, and then when cooled to 20 °C add IL-1Ra. It was found that the developed dosage form of the gel with IL-1Ra is a mixture of active and excipients, the ingredients of which do not interact with each other and can be combined in one dosage form.

Key words: IL-1Ra, thermogravimetry, nasal dosage form.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 56–63

Термогравиметрические исследования назального средства с антагонистом интерлейкина-1 β (IL-1Ra)

Б. С. Бурлака

Антагонист рецепторов интерлейкина-1 (IL-1Ra) – активный фармацевтический ингредиент, который получают методом генной трансформации *Escherichia coli*, обеспечивающий нейропротекторный эффект, а именно торможение процессов окислительной модификации белков, нормализацию функциональной активности митохондрий, энергетического обмена, неврологического статуса в постишемическом периоде. В ходе предварительных комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан состав новой интраназальной формы, рецептура которой включает IL-1Ra, натрий КМЦ, D-пантенол, бензалкония хлорид, трилон Б, твин-80, фосфатный буферный раствор – pH 6.0 (ГФУ 2). Учитывая особенности технологического процесса, при создании новой гелевой лекарственной формы необходимо обосновать температурный режим изготовления основы-носителя, введение действующего вещества в основу, а также спрогнозировать возможное химическое взаимодействие отдельных компонентов. Поэтому актуальным является применение термогравиметрического анализа в фармацевтической технологии.

Цель работы – проведение термогравиметрических исследований новой назальной формы с антагонистом интерлейкина-1 β (IL-1Ra).

Материалы и методы. В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали полуфабрикат-раствор рецепторного антагониста интерлейкина-1 β (IL-1Ra). Использовали вспомогательные вещества: натрий карбоксиметилцеллюлозу, твин-80, D-пантенол, трилон Б, бензалкония хлорид. Для обеспечения соответствующего значения pH использовали фосфатный буферный раствор (pH 6.0) по рецептуре согласно ГФУ 2 издания. Кроме отдельных компонентов готового назального геля готовили назальный гель без IL-1Ra, а также гель с IL-1Ra. Термографический анализ выполнен на дериватографе Shimadzu DTG-60 (Япония) с платиново-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 15 °C до 250 °C). Как эталонную субстанцию использовали α -Al₂O₃. Скорость нагрева составляла 10 °C в минуту.

Масса исследуемых образцов – от 19,22 мг до 52,91 мг. Полученные данные дериватограф графически фиксировал в виде кривых T, DTA, TGA. Кривая T на дериватограмме показывает изменение температуры, кривая TGA – изменение массы образца в период исследования. Кривая DTA отражает дифференцирование тепловых эффектов, содержит информацию об эндотермических и экзотермических максимумах, может быть использована для качественной оценки дериватограммы.

Результаты. Исследование состояло из двух этапов. На первом изучали дериватограммы опытных образцов – отдельных ингредиентов готового назального геля (действующие и вспомогательные вещества: IL-1Ra, натрий карбоксиметилцеллюлоза, твин-80, D-пантенол, трилон Б, бензалкония хлорид, фосфатный буферный раствор – pH 6.0)). На втором этапе готовили образцы назальных гелей: назальный гель с необходимым количеством вспомогательных веществ, без действующего вещества – IL-1Ra, а также назальный гель, содержащий IL-1Ra и необходимое количество вспомогательных веществ. В результате получили некоторые параметры термогравиметрического анализа в виде графического изображения – дериватограмм, которые затем анализировали.

Выводы. В ходе термогравиметрических исследований отдельных компонентов назального геля с IL-1Ra, а также назальных гелей с действующим веществом и без него установлено: технологический процесс изготовления геля с IL-1Ra целесообразно проводить с учетом термостабильных соединений. Сначала нужно приготовить основу без консерванта и IL-1Ra. Далее при температуре не выше 40 °С растворить консервант, а затем при охлаждении до 20 °С добавить IL-1Ra. Разработанная лекарственная форма геля с IL-1Ra – смесь действующих и вспомогательных веществ, ингредиенты которых не взаимодействуют и могут сочетаться.

Ключевые слова: рецепторный антагонист интерлейкина-1 β (IL-1Ra), термогравиметрия, назальная лекарственная форма.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 56–63

Нині цереброваскулярні захворювання доволі поширені у світі, погіршують якість життя хворих, часто призводять до інвалідизації або спричиняють виникнення супутніх патологій. Наприклад, ішемічний інсульт характеризується різними механізмами нейродеструкції, які детально досліджені. Один із перспективних напрямів мінімізації нейродеструкції – використання засобів для цитокинової терапії, що зможуть переривати нейродеструктивний каскад на початкових стадіях запального процесу [1–3].

Антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) – активний фармацевтичний інгредієнт, який отримують методом генної трансформації *Escherichia coli*, забезпечує нейропротекторний ефект, як-от гальмування процесів окислювальної модифікації білків, нормалізацію функціональної активності мітохондрій, енергетичного обміну, неврологічного статусу в постішемічному періоді [4].

На кафедрах технології ліків, а також фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету в результаті комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розробили склад нової інтраназальної форми, рецептура якої містить IL-1Ra, натрій КМЦ, D-пантенол, бензалконію хлорид, трилон Б, твін-80, фосфатний буферний розчин – рН 6.0 (ДФУ 2).

Враховуючи особливості технологічного процесу, під час створення нової гелевої лікарської форми необхідно обґрунтувати температурний режим виготовлення основи-носія, введення діючої речовини в основу, а також спрогнозувати можливу хімічну взаємодію окремих компонентів. Тому актуальним є застосування термогравиметричного аналізу в фармацевтичній технології [5–7].

Мета роботи

Здійснити термогравиметричне дослідження нової назальної форми з антагоністом інтерлейкіну-1 β (IL-1Ra).

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкти термогравиметричних досліджень використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) (отримали за договором про науково-практичне співробітництво з Національним фармацевтичним університетом (CAS #143090-92-0 Interleukin1 receptor antagonist, purity ≥ 98 %, ФДУП «Державний НДІ ОЧБ» ФМБА, реєстраційний номер стандарту якості лікарського засобу – ЛСР-007452/10-300710)). Використали допоміжні речовини: натрій карбоксиметилцелюлозу, твін-80, D-пантенол, трилон Б,

бензалконію хлорид (отримали від ТОВ «Исток-Плюс», Україна). Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатний буферний розчин (рН 6.0) за рецептурою згідно з ДФУ 2 видання. Крім окремих компонентів готового назального гелю, готували назальний гель без IL-1Ra, а також гель з IL-1Ra.

Термографічний аналіз виконали на дериватографі Shimadzu DTG-60 (Японія) з платиново-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 °С до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували α -Al₂O₃. Швидкість нагрівання – 10 °С за хвилину. Маса зразків – від 19,22 мг до 52,91 мг. Результати дериватографічно фіксував як криві Т, DTA, TGA. Крива Т на дериватограмі показує зміну температури, крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA показує диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, її можна використовувати для якісного оцінювання дериватограми.

Результати

Дослідження складалося з двох етапів. На першому вивчали дослідні зразки – окремі інгредієнти готового назального гелю (діюча та допоміжні речовини: IL-1Ra, натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид, фосфатний буферний розчин (рН 6.0) (рис. 1–7). Отримали окремі параметри термогравиметричного аналізу у вигляді графічного зображення – дериватограм.

На другому етапі готували зразки назальних гелів: назальний гель із необхідною кількістю допоміжних речовин, крім діючої речовини – IL-1Ra, а також назальний гель, який містив IL-1Ra та необхідну кількість допоміжних речовин. Отримали дериватограми, що наведені на рис. 8, 9.

Обговорення

Дериватограма IL-1Ra (рис. 1) характеризує сполуку як доволі термолабільну речовину. Втрата маси зразка від початку дослідження до четвертої хвилини експерименту (48,06 °С) становила 2,14 мг (5,91 %), далі спостерігали стрімку динаміку втрати маси зразка. На сьомій хвилині дослідження маса зменшилась на 10,15 мг (28,02 %), на одинадцятій хвилині (86,84 °С) – 20,88 (57,65 %), після тринадцятої хвилини (126,22 °С) – 33,12 мг (91,44 %). Враховуючи природу напівфабрикату – розчину IL-1Ra, втрата маси зразка, ймовірно, може бути пов'я-

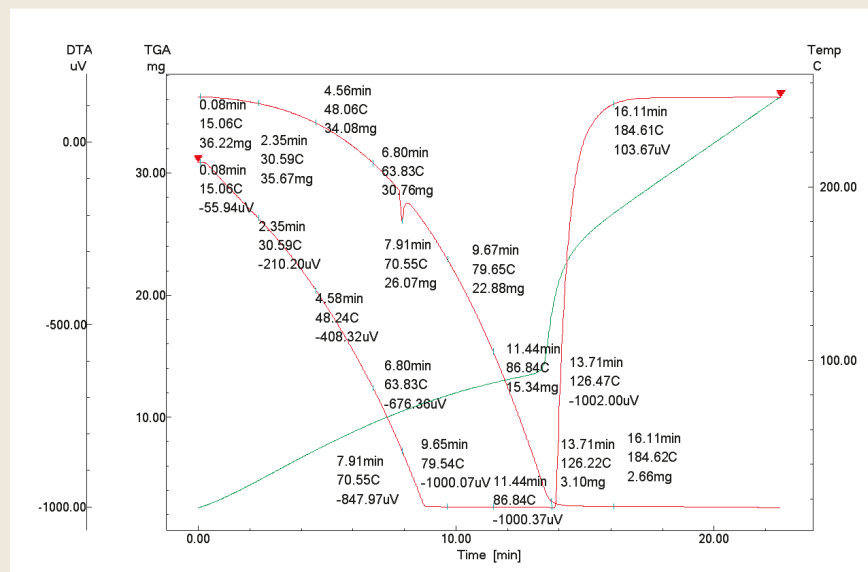


Рис. 1. Дериватограма напівфабрикату IL-1Ra.

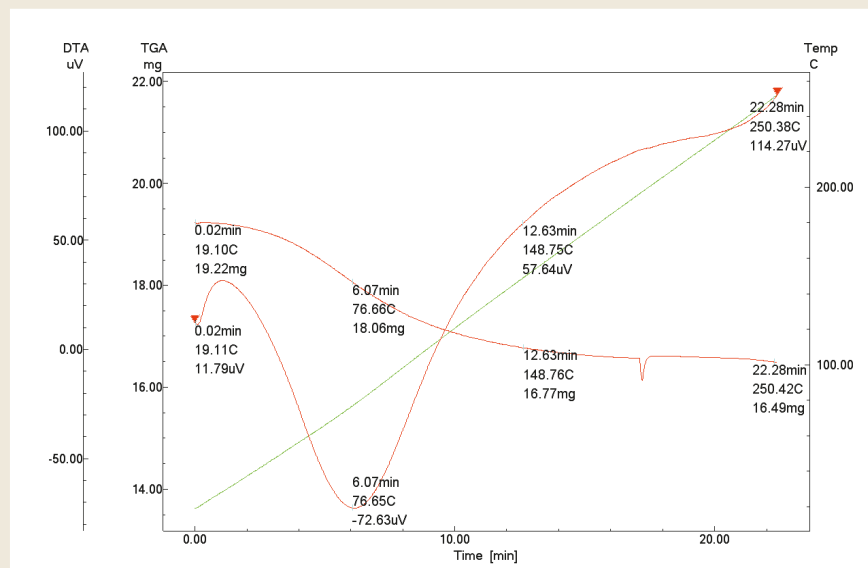


Рис. 2. Дериватограма гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози.

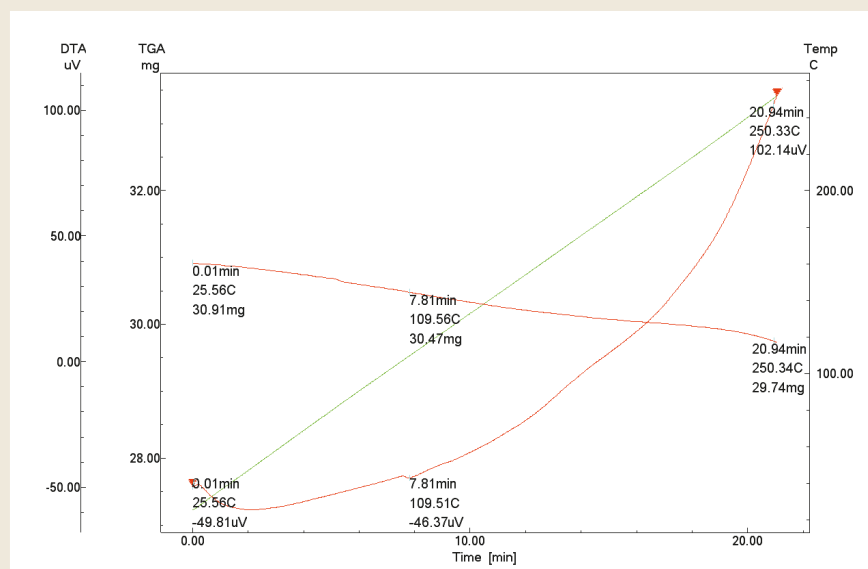


Рис. 3. Дериватограма сурфактанта твін-80.

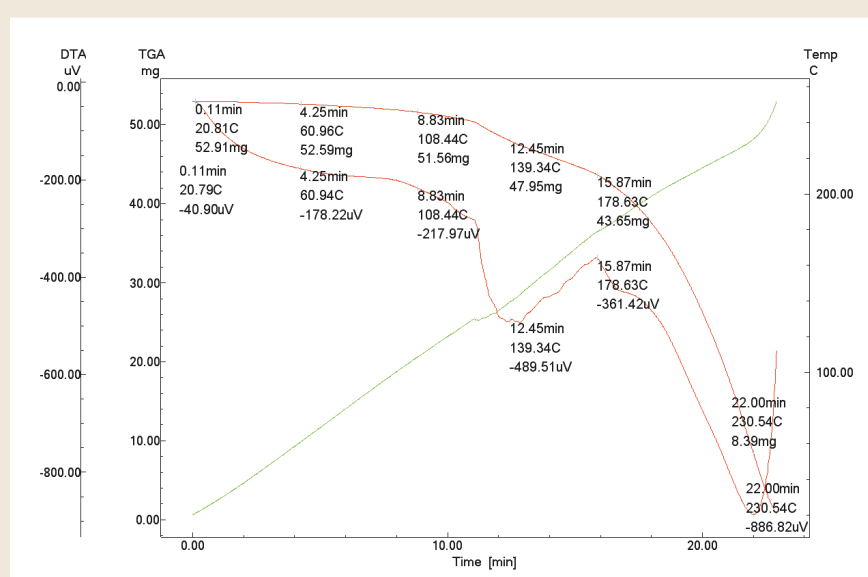


Рис. 4. Дериватограма зволожувача D-пантенолу.

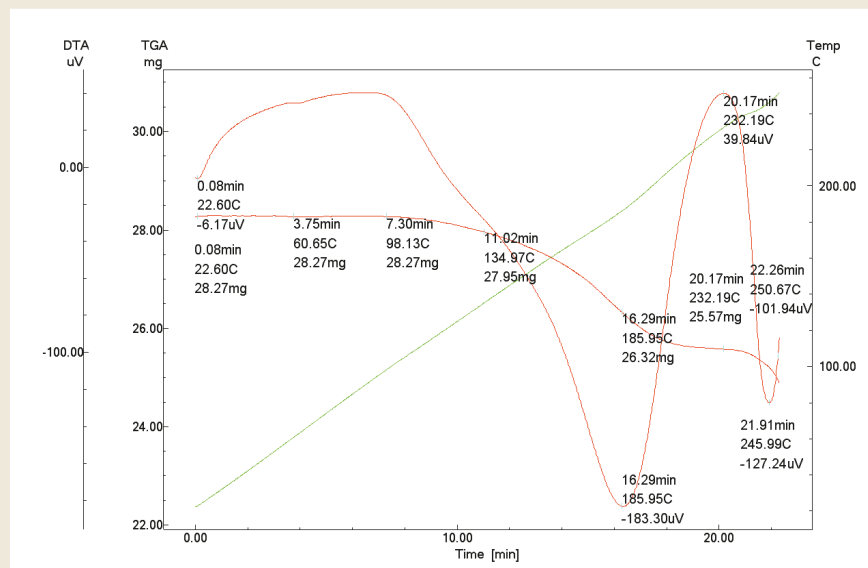


Рис. 5. Дериватограма стабілізатора трилон Б.

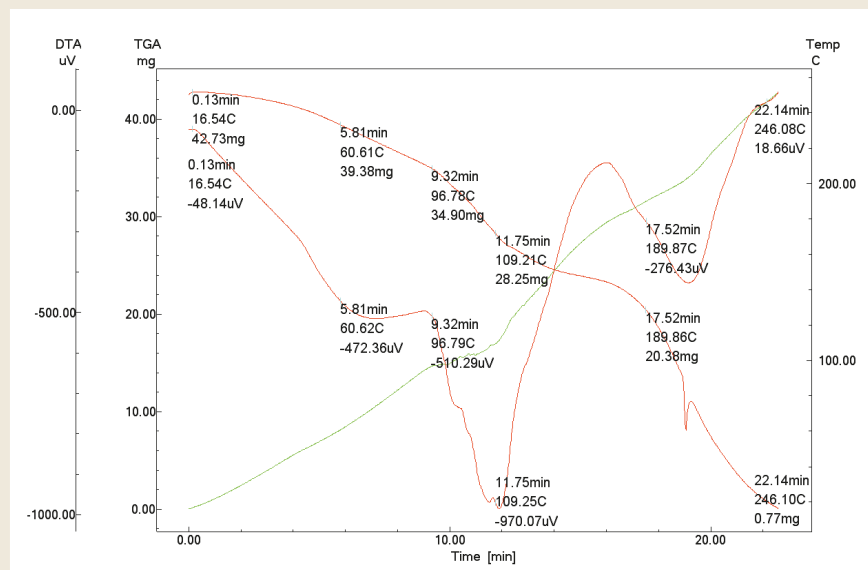


Рис. 6. Дериватограма консерванта бензалконію хлориду.

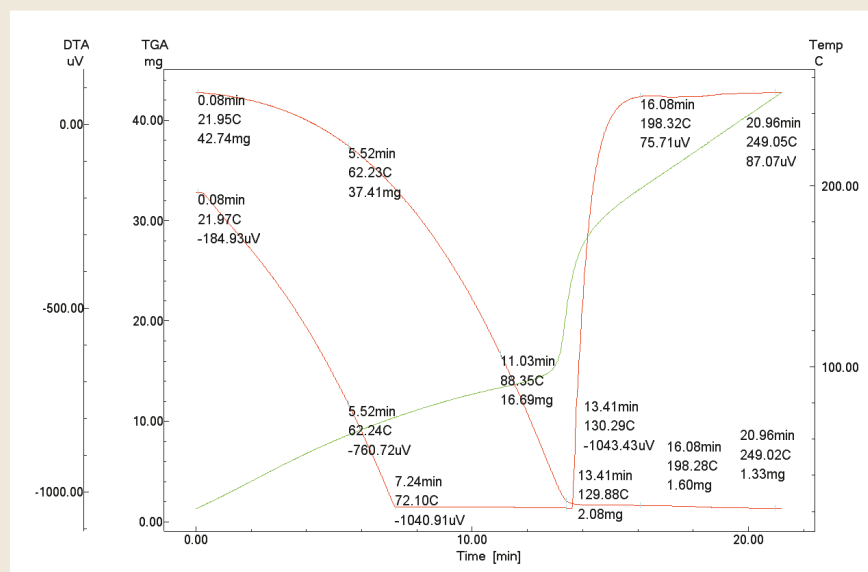


Рис. 7. Дериватограма фосфатного буферного розчину 6.0.

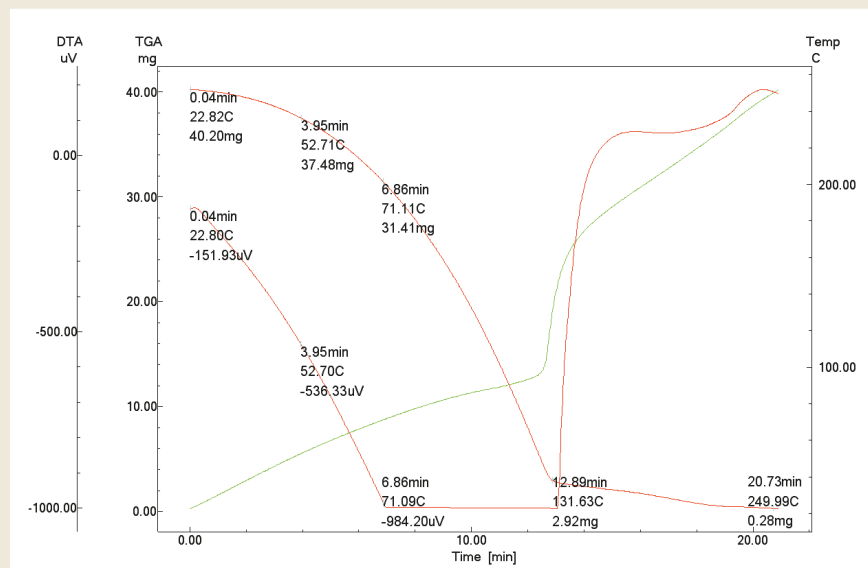


Рис. 8. Дериватограма назального гелю без IL-1Ra.

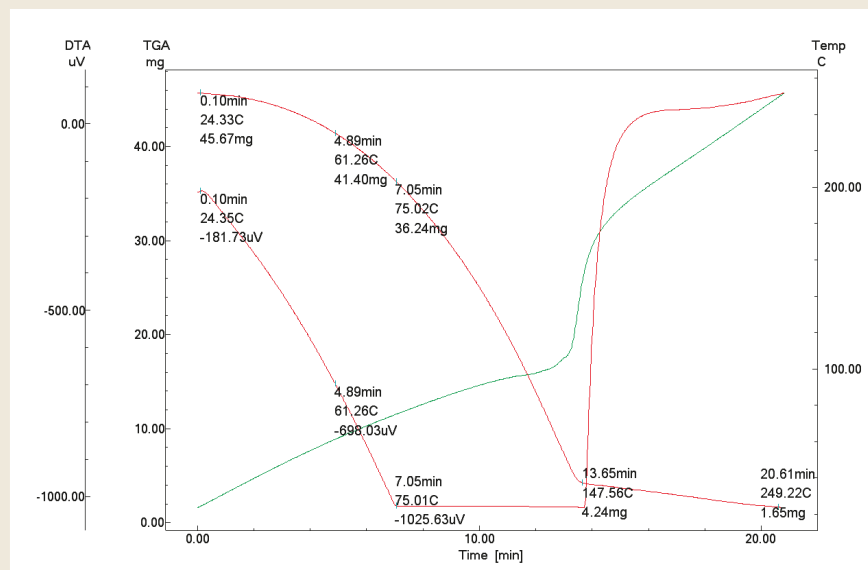


Рис. 9. Дериватограма назального гелю з IL-1Ra.

зана з наявністю чималої кількості гідрофільної фази в ньому.

Дериватограма гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози (рис. 2) показує ендотермічний ефект при температурі майже 76 °С. Від початку експерименту спостерігали втрату маси зразка – 1,16 мг (6,04 %). Тому в технологічному процесі виготовлення лікарської форми потрібно дотримуватися температурного режиму для запобігання руйнуванню сполуки.

Дериватограма сурфактанта твін-80 (рис. 3) підтвердила незначні теплові ефекти та повільну втрату маси зразка. Втрата маси сурфактанта від початку експерименту до кінця дослідження становила 1,17 мг (3,79 %), що характеризує її як відносно стабільну та невибагливу в технологічному аспекті речовину.

Дериватограма зволожувача D-пантенолу (рис. 4) характеризує сполуку як відносно термостабільну речовину в діапазоні температур від 20 °С до 108 °С. Утрата маси зразка від початку дослідження до восьмої хвилини експерименту (108,44 °С) становила 1,35 мг (2,55 %). За температури понад 139 °С зміна маси зразка – 4,96 мг (9,37 %).

Дериватограма стабілізатора трилон Б (рис. 5) показує слабку динаміку зміни маси до одинадцятої хвилини експерименту (134,97 °С). Утрата маси зразка від початку дослідження становила 0,32 мг (1,13 %). Після одинадцятої хвилини спостерігали інтенсивніше зменшення маси зразка: при 185,95 °С – 1,95 мг (6,9 %). Спостерігали також ендотермічний ефект (-183,30 uV), що, ймовірно, характеризує температуру плавлення сполуки.

Дериватограма консерванта бензалконію хлориду (рис. 6) дає змогу характеризувати речовину як термолабільну. Спостерігали постійну втрату маси зразка під час експерименту. На п'ятій хвилині експерименту за температури 60,01 °С маса дослідного зразка змінилась на 2,84 мг (7,31 %), а на майже десятій хвилині за температури 101,75 °С зміна маси дорівнювала 9,23 мг (23,75 %). Відомості фахової літератури щодо температури плавлення бензалконію хлориду корелюють із результатами, які отримали. Отже, припускаємо, що технологія виготовлення лікарської форми має враховувати мінімальне нагрівання для запобігання руйнуванню консерванта.

Дериватограма фосфатного буферного розчину (рис. 7) очікувано показує поступову зміну маси зразка під час нагрівання. Це, ймовірно, пов'язано з випаровуванням водної фази. На п'ятій хвилині експерименту за температури 62,23 °С зміна маси зразка становила 5,33 мг (12,49 %), а на одинадцятій хвилині за температури 88,35 °С втрата маси становила 26,05 мг (60,95 %). Далі маса зразка стрімко зменшувалась, на тринадцятій хвилині за температури 129,88 °С зміна становила 40,66 мг (95,13 %).

Порівнюючи дериватограму назального гелю, який не містив активну сполуку – ІІ-ІRa, та дериватограму з назального гелю з ІІ-ІRa, виявили: зразки мають подібний профіль динаміки зміни маси та характер теплових ефек-

тів. Наприклад, у дериватограми з ІІ-ІRa спостерігали постійну втрату маси дослідного зразка. Так, на четвертій хвилині від початку експерименту за температури 61,26 °С зміна маси становила 4,27 мг (9,35 %), на сьомій хвилині – 9,43 мг (20,65 %), а потім на тринадцятій хвилині за температури 147,56 °С – 41,43 мг (90,72 %). Імовірно, втрата маси зразка зумовлена наявністю великої кількості водної фази в рецептурі назального гелю з ІІ-ІRa. Характер теплових ефектів на дериватограмі гелю з ІІ-ІRa відповідає тепловим ефектам окремих допоміжних компонентів гелевої основи. Це підтверджує відсутність взаємодії компонентів.

Висновки

1. Здійснили термогравіметричні дослідження окремих компонентів назального гелю з ІІ-ІRa, а також назальних гелів із діючою речовиною та без неї.

2. Встановили, що технологічний процес виготовлення гелю з ІІ-ІRa доцільно проводити, враховуючи термолабільні сполуки. Спочатку потрібно приготувати основу без консерванта й ІІ-ІRa. Далі за температури не більше ніж 40 °С розчинити консервант, а потім при охолодженні до 20 °С додати ІІ-ІRa.

3. Розроблена лікарська форма гелю з ІІ-ІRa – суміш діючих і допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють і можуть поєднуватися.

Перспективи подальших досліджень. Назальну лікарську форму, що складається з ІІ-ІRa, натрій карбоксиметилцелюлози, твіну-80, D-пантенолу, трилону Б, бензалконію хлориду, фосфатного буферного розчину (рН 6.0), обрали для наступних досліджень щодо вивчення консистентних властивостей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2020

Відомості про автора:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків,

Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4539-7331](https://orcid.org/0000-0003-4539-7331)

Information about author:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Супрун Е. В., Чекман І. С., Беленічев І. Ф., Горчакова Н. О., Свінцицький А. С., Загородний М. І., Бурлака Б. С. Цитокинова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 1. С. 19-31.

- [2] Lynch M. A. Neuroinflammatory changes negatively impact on LTP: A focus on IL-1 β . *Brain research*. 2015. Vol. 1621. P. 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.040>
- [3] Matsuda M., Huh Y., Ji R. R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of anesthesia*. 2019. Vol. 33, Iss. 1. P. 131-139. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
- [4] Супрун Э. В. Эффекты окислительной модификации белков и формирование неврологических дисфункций при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне коррекции ронколейкином. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаява*. 2011. Т. 12, № 3. С. 87-90.
- [5] Кучина Л. К., Гладышев В. В., Пухальская И. А. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 30-33. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52622>
- [6] Гнисько І. В., Бердей І. І., Гладышев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования крема с миноксидилом. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 19-22.
- [7] Рубан О. А., Гладух Є. В. Термогравиметричні дослідження мазі глюкорибіну. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. Т. 4. № 2. С. 65-69.

References

- [1] Suprun, E. V., Chekman, I. S., Bielenichev, I. F., Horchakova, N. O., Svitsitskiy, A. S., Zahorodnyi, M. I., & Burlaka, B. S. (2017). Tsytokinova terapiia v kompleksnomu likuvanni tserebrovaskuliarnykh zakhvoriuvan: stan, perspektyvy doslidzhen [Cytokine therapy in the complex treatment of cerebrovascular diseases: status, research prospects]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (1), 19-30. [in Ukrainian].
- [2] Lynch, M. A. (2015). Neuroinflammatory changes negatively impact on LTP: A focus on IL-1 β . *Brain research*, 1621, 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.040>
- [3] Matsuda, M., Huh, Y., & Ji, R. R. (2019). Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of anesthesia*, 33(1), 131-139. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
- [4] Suprun E. V. (2011) Effekty oksislitel'noi modifikatsii belkov i formirovanie nevrologicheskikh disfunktsii pri eksperimental'nom ishemicheskom insul'te na fone korrektsii ronkoleikinom [Effects of oxidative modification of proteins and the formation of neurological dysfunction in experimental ischemic stroke on a background of correction by roncoleukin]. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny imeni H. O. Mozhaieva*, 12(3), 87-90. [in Russian].
- [5] Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., & Puhalskaya, I. A. (2015). Termogravimetric studies of nasal gel with diltiazem. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 30-33. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52622>
- [6] Gnitko, I. V., Berdei I. I., Gladishev, V. V., & Burlaka, B. S. (2016). Termogravimetric studies of minoxidil cream. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 19-22. [in Russian].
- [7] Ruban, O. A., & Gladukh, Ye. V. (2009). Termogravimetrychni doslidzhennia mazi hliukorybinu [Thermogravimetric studies of glucoribin ointment]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 4(2), 65-69. [in Ukrainian].



Дослідження гострої токсичності сухих екстрактів смикавця їстівного (чуфи) трави та бульб

С. М. Марчишин^{*A,C,F}, Л. В. Слободянюк^{B,C,D}, І. М. Івасюк^{C,D,E}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ 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 – вивчення гострої токсичності сухих екстрактів, одержаних зі смикавця їстівного трави та бульб.

Матеріали та методи. Об'єкт для досліджень – сухі екстракти, одержані зі смикавця їстівного (чуфи) трави та бульб. Гостру токсичність сухих екстрактів, отриманих зі смикавця їстівного трави та бульб, досліджували за методом В. Б. Прозоровського на 42 білих нелінійних мишах обох статей масою 21–25 г. Тварин поділили на групи по 3 самці та 3 самки в кожній. Екстракти, що досліджували, вводили одноразово внутрішньочеревинно в дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг мг/кг. Спостерігали за тваринами протягом 14 днів.

Результати. Одноразове внутрішньочеревинне введення сухих екстрактів зі смикавця їстівного трави та бульб у дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг не вплинуло на динаміку маси тіла мишей порівняно з контролем. Дослідні та контрольні тварини набирали вагу відповідно до фізіологічної норми.

Під час зовнішнього огляду тварин не виявили ознаки патологічних змін їхнього стану: шерсть і покриви шкіри чисті, підшкірний шар жирової тканини виражений помірно, ушкоджень, запальних уражень на слизових оболонках та шкірі не було. Візуальне оцінювання стану внутрішніх органів також не виявило ознаки патологічних змін.

Висновки. За результатами визначення гострої токсичності сухі екстракти, одержані зі смикавця їстівного трави та бульб, за класифікацією К. К. Сидорова можна визначити у VI клас токсичності – практично нешкідливі речовини, LD₅₀ >5000 мг/кг.

Ключові слова: смикавець їстівний (чуфа), трава, бульбові рослини, екстракт, гостра токсичність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 64–67

A study of acute toxicity of dry extracts of the earth almond (chufa) tubers and herb

S. M. Marchyshyn, L. V. Slobodianiuk, I. M. Ivasiuk

The aim of the work – to study the acute toxicity of dry extracts obtained from herb and tubers of the earth almond.

Materials and methods. The objects of research were dry extracts obtained from herb and tubers of the *Cyperus esculentus* L. (chufa). Acute toxicity of dry extracts, obtained from the earth almond herb and tubers, was studied with V. B. Prozorovskyi's method on 42 white nonlinear mice of both sexes weighing 21–25 g, divided into groups (each comprising 3 males and 3 females). The studied extracts were administered once intraperitoneally in doses of 1000 mg/kg, 3000 mg/kg and 5000 mg/kg. The animals were observed for 14 days.

Results. Single intraperitoneal administration of dry extracts obtained from herb and tubers of the earth almond at doses of 1000 mg/kg, 3000 mg/kg and 5000 mg/kg did not affect the dynamics of mice's body weight in comparison with the control group. Experimental and control animals gained weight in accordance with physiological norms.

External examination of the animals showed no signs of pathological changes in their condition: the hair and skin were clean, the subcutaneous layer of adipose tissue was moderate, signs of skin damage and inflammatory lesions were not observed on the mucous membranes. Besides, visual estimation of the internal organs condition showed no signs of pathological changes.

Conclusions. According to the results of acute toxicity determination based on the classification by K. K. Sydorov, dry extracts obtained from herb and tubers of the earth almond, can be attributed to class VI toxicity – almost harmless substances, LD₅₀ >5000 mg/kg.

Key words: *Cyperus esculentus* L. (chufa), herb, plant tubers, extract, acute toxicity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 64–67

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226783>

UDC 615.014.07:582.542.12.099

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226783](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226783)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 64–67

Key words: *Cyperus esculentus* L. (chufa), herb, plant tubers, extract, acute toxicity.

*E-mail: svitanafarm@ukr.net

Received: 05.10.2020 // Revised: 20.10.2020 // Accepted: 26.10.2020

Исследование острой токсичности сухих экстрактов сыти съедобной (чуфы) травы и клубней

С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, И. Н. Ивасюк

Цель работы – изучение острой токсичности сухих экстрактов, полученных из сыти съедобной травы и клубней.

Материалы и методы. Объекты для исследований – сухие экстракты, полученные из сыти съедобной (чуфы) травы и клубней. Острую токсичность сухих экстрактов, полученных из сыти съедобной травы и клубней, изучали по методу В. Б. Прозоровского на 42 белых нелинейных мышах обоих полов массой 21–25 г. Животных поделили на группы по 3 самца и 3 самки в каждой. Исследуемые экстракты вводили однократно внутрибрюшинно в дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг и 5000 мг/кг. Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 дней.

Результаты. Однократное внутрибрюшинное введение сухих экстрактов из сыти съедобной травы и клубней в дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг и 5000 мг/кг не повлияло на динамику массы тела мышей по сравнению с контролем. Опытные и контрольные животные набирали вес в соответствии с физиологической нормой. В ходе внешнего осмотра животных не обнаружили признаки патологических изменений их состояния: шерсть и покровы кожи чистые, подкожный слой жировой ткани выражен умеренно, на слизистых оболочках и коже повреждений и воспалительных поражений не было. Визуальная оценка состояния внутренних органов также не показала признаки патологических изменений.

Выводы. По результатам определения острой токсичности сухие экстракты, полученные из сыти съедобной травы и клубней, по классификации К. К. Сидорова можно отнести к VI классу токсичности – практически безвредные вещества, $LD_{50} > 5000$ мг/кг.

Ключевые слова: сыть съедобная (чуфа), трава, клубни, экстракт сухой, острая токсичность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 64–67

Смикавець їстівний (*Cyperus esculentus* L.), чуфа – багаторічна трав'яниста рослина родини *Cyperaceae*, яку вирощують для отримання їстівних бульб. За даними фахової літератури, чуфи бульби містять 20–35 % ліпідів, 12–25 % цукрів, 25–30 % крохмалю, до 2–7 % білка, 7–14 % клітковини, мікроелементи, вітаміни [1–3]. Бульби споживають сирими, смаженими та відвареними, з них виготовляють борошно, цукор, крохмаль, спирт, олію. Їх вважають перспективними для виробництва продуктів дитячого, дієтичного та спеціального призначення, використовують у медицині для лікування, профілактики гіпертонії, цукрового діабету, стресових станів, варикозу, СНІДу тощо [4–6]. Листки використовують для виготовлення циновок, паперу, ізоляційного матеріалу [1,7].

Чуфа – один із небагатьох видів родини *Cyperaceae*, що введені в культуру. В Україні культура чуфи відома з початку ХХ ст.

Смикавець їстівний (*Cyperus esculentus* L.) належить до перспективної, але малопоширеної та маловивченої культури.

Фітохімічні дослідження показали, що смикавець їстівний містить низку важливих біологічно активних речовин [8–11], що характеризуються різними фармакологічними властивостями. Обов'язковою характеристикою субстанцій лікарських рослин поряд із високою фармакологічною активністю повинна бути їхня безпечність.

Мета роботи

Вивчення гострої токсичності сухих екстрактів, одержаних зі смикавця їстівного трави та бульб.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти для досліджень – сухі екстракти, отримані зі смикавця їстівного (чуфи) трави та бульб. Траву та бульби заготовляли у 2018 р. на дослідних ділянках відділу нових культур Національного ботанічного саду імені

М. М. Гришка НАН України (м. Київ). Надземну частину збирали в період масового цвітіння, бульби – восени після відмирання надземної частини рослини.

Гостру токсичність сухих екстрактів, одержаних зі смикавця їстівного трави та бульб, досліджували за методом В. Б. Прозоровського [12] на 42 білих нелінійних мишах обох статей масою 21–25 г. Тварин поділили на групи по 3 самці та 3 самки в кожній. Досліджувані екстракти вводили одноразово внутрішньочеревинно в дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг та 5000 мг/кг. Спостерігали за тваринами протягом 14 днів.

Упродовж усього дослідження оцінювали виживаність дослідних тварин, споживання їжі та води, а також клінічні прояви інтоксикації (у разі виникнення) за загальним станом, змінами положення тіла, станом шкіри, кольором слизових оболонок та за окремими симптомами (міоз, сльозогінність, діарея, зміни кольору сечі та фекалій, сонливість, судоми тощо) [13].

Результати

В експериментальних тварин контролювали масу тіла на 1 добу (до введення) та через 14 днів після внутрішньочеревинного введення досліджуваних екстрактів (табл. 1, 2).

Результати свідчать, що одноразове внутрішньочеревинне введення досліджуваних сухих екстрактів мишам обох статей у дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг не впливало на динаміку маси тіла порівняно з контролем. Дослідні та контрольні тварини набирали вагу відповідно до фізіологічної норми.

Під час зовнішнього огляду тварин не виявили ознаки патологічних змін їхнього стану: шерсть і покриви шкіри чисті, підшкірний шар жирової тканини виражений помірно, ушкоджень, запальних уражень на слизових оболонках, шкірі не було. Візуальне оцінювання стану внутрішніх органів також не виявило ознаки патологічних змін.

Таблиця 1. Динаміка маси тіла мишей після одноразового внутрішньочеревинного введення сухого екстракту смикавця їстівного бульб ($M \pm m$)

Доза екстракту	Маса (г) тіла на 1 день	Маса тіла (г) на 14 день
Самці		
Контроль	22,67 \pm 0,33	24,00 \pm 0,58
1000 мг/кг	23,33 \pm 0,88	24,00 \pm 0,58
3000 мг/кг	22,67 \pm 1,20	24,33 \pm 1,20
5000 мг/кг	23,0 \pm 1,00	23,33 \pm 0,67
Самки		
Контроль	23,33 \pm 0,67	24,67 \pm 0,88
1000 мг/кг	23,67 \pm 0,88	25,0 \pm 1,00
3000 мг/кг	22,33 \pm 0,33	22,67 \pm 0,33
5000 мг/кг	21,33 \pm 0,33	22,00 \pm 0,58

Таблиця 2. Динаміка маси тіла мишей після одноразового внутрішньочеревинного введення сухого екстракту смикавця їстівного трави ($M \pm m$)

Доза екстракту	Маса (г) тіла на 1 день	Маса (г) тіла на 14 день
Самці		
Контроль	22,67 \pm 0,33	24,00 \pm 0,58
1000 мг/кг	20,80 \pm 0,42	22,67 \pm 0,43
3000 мг/кг	21,43 \pm 0,41	23,37 \pm 0,64
5000 мг/кг	21,87 \pm 0,19	23,50 \pm 0,35
Самки		
Контроль	23,33 \pm 0,67	24,67 \pm 0,88
1000 мг/кг	22,33 \pm 0,33	23,0 \pm 0,58
3000 мг/кг	21,33 \pm 0,33	23,00 \pm 0,58
5000 мг/кг	24,33 \pm 0,33	25,00 \pm 0,58

Обговорення

Результати досліджень показали, що після одноразового внутрішньочеревинного перорального введення екстрактів (у дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг маси тіла) мишам обох статей протягом усього періоду спостережень не зареєстрували загибель дослідних тварин. Після введення тест-зразка та до кінця терміну спостережень не зафіксували відхилення в зовнішньому вигляді, токсичні прояви. Усі тварини були активні, мали гладеньку шерсть, чисту шкіру.

Відсутність летальності у тварин дає підстави вважати: значення LD_{50} при ентеральному введенні обох досліджуваних екстрактів перевищує максимальну дозу, яку використовували в експерименті, тобто в мишей $LD_{50} > 5000$ мг/кг. Таке значення LD_{50} дає можливість визначити досліджувані екстракти за класифікацією К. К. Сидорова до VI класу токсичності – практично нешкідливі речовини [14].

Висновки

У результаті визначення гострої токсичності сухі екстракти, отримані зі смикавця їстівного трави та бульб, за класифікацією К. К. Сидорова можна визначити у VI клас токсичності – практично нешкідливі речовини, $LD_{50} > 5000$ мг/кг.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження є підґрунтям для створення ефективних фітосубстанцій зі смикавця їстівного трави та бульб, а надалі й лікарських форм на їхній основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Марчишин С. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Україна.
Слободянюк Л. В., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Івасюк І. М., аспірант каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Information about authors:

Marchyshyn S. M., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Slobodianiuk L. V., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Ivasiuk I. M., Postgraduate Student of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Сведения об авторах:

Марчишин С. М., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.
Слободянюк Л. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.
Ивасюк И. М., аспирант каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список літератури

- [1] Миколайчук В. Г. Етапи та перспективи інтродукції *Cyperus esculentus* L. *Інтродукція рослин*. 2007. № 4. С. 38-43.
- [2] Григоровская М. В. Скрытая чуфа дорогого стоит. *Огородник*. 1999. № 5. С. 4-5.
- [3] Григорюк І., Рахметов Д., Машковська С. Чуфа. *Науковий світ*. 2003. № 7. С. 14-15.
- [4] Rashmi R. Pharmacognostic studies of *Cyperus esculentus* Tuber. *Journal of Plant Anatomy and Morphology (Jodhpur)*. 1993. № 6. P. 56-62.
- [5] Миколайчук В. Г., Вергун О. М., Рахметов Д. Б. Динаміка фотосинтетичних пігментів залежно від росту і розвитку рослин *Cyperus esculentus* L. при інтродукції в Правобережному Лісостепу України. *Проблеми екології та охорони природи техногенного регіону*. 2011. № 1. С. 242-249.
- [6] Short term effect of *Cyperus esculentus* supplement on body weight, insulin sensitivity and serum lipoproteins in Egyptian obese patients / S. M. El-Shebini, M. I. A. Moaty, S. T. Tapozada, L. M. Hanna. *International Journal of Academic Research*. 2011. Vol. 3, Iss. 3. P. 539-544.

- [7] Chufa (*Cyperus esculentus* L. var. *sativus* Boeck.): An unconventional crop. studies related to applications and cultivation / B. Pascual, J. V. Maroto, S. Lorenz-Galarza et al. *Economic Botany*. 2000. Vol. 54. P. 439-448. <https://doi.org/10.1007/BF02866543>
- [8] Фенольні сполуки лікарських рослин, інтродукованих в Україні / С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, І. М. Івасюк та ін. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матер. наук.-практ. дистанц. міжнар. конф. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 168-171.
- [9] Марчишин С. М., Слободянюк Л. В., Івасюк І. М. Дослідження фенольних сполук у траві і бульбах смикавцю їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 1. С. 89-92. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2019-1-89>
- [10] Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М. Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики*. 2020. Т. 13, № 2. С. 225-229. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207119>
- [11] Марчишин С. М., Івасюк І. М. Дослідження амінокислотного і вуглеводного складу трави смикавця їстівного (*Cyperus esculentus* L.). *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (19-20 вересня 2019 року, м. Харків). Т. 1. Харків: НФаУ. С. 236-237.
- [12] Прозоровский В. Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ. СПб, 1992. 42 с.
- [13] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под общ. ред. А. Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2013. 944 с.
- [14] Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / ред. О. В. Стефанов. Київ: Авіцена, 2001. 528 с.
- (chufy) (*Cyperus esculentus* L.) методом VERKh [Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 225-229. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207119>
- [11] Marchyshyn, S. M., & Ivasiuk, I. M. (2019, September 19-20). Doslidzhennia aminokyslotnoho i vuhlevodnoho skladu travy smykavtsia yistivnoho (*Cyperus esculentus* L.) [Study of the amino acid and carbohydrate composition of the herb *Cyperus esculentus* L.]. *Modern pharmacy: history, realities and prospects of development*. Proceedings of the scientific-practical conference (Vol. 1, pp. 236-237). Kharkiv: NUPh. [in Ukrainian].
- [12] Prozorovskii, V. B. (1992). *Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniyu srednikh effektivnykh doz i kontsentratsii biologicheskii aktivnykh veshchestv* [A practical guide to the accelerated determination of the average effective doses and concentration of biologically active substances]. SPb. [in Russian].
- [13] Mironov, A. N. (Ed.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Ch. 1 [Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines (part 1)]. Moscow: Grif and K. [in Russian].
- [14] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of medicines]. Kyiv: Avitzena. [in Ukrainian].

References

- [1] Mykolaichuk, V. H. (2007). Etapy ta perspektyvy introduksii *Cyperus esculentus* L. [Stages and prospects of introduction of the *Cyperus esculentus* L.]. *Introduktsiia roslyn*, (4), 38-43. [in Ukrainian].
- [2] Grigorovskaya M. V. (1999). Skrytnaya chufa dorogogo stoit [The secretive chufa is worth a lot]. *Ogorodnik*, (5), 4-5. [in Russian].
- [3] Hryhoriuk, I., Rakhmetov, D., & Mashkovska, S. (2003). Chufa. *Naukovyi svit*, (7), 14-15. [in Ukrainian].
- [4] Rashmi, R. (1993). Pharmacognostic studies of *Cyperus esculentus* tuber. *Journal of Plant Anatomy and Morphology (Jodhpur)*, (6), 56-62.
- [5] Mykolaichuk, V. H., Verhun, O. M., & Rakhmetov, D. B. (2011). Dynamika fotosyntetychnykh pihmentiv zalezho vid rostu i rozvytku roslyn *Cyperus esculentus* L. pry introduksii v Pravoberezhnomu Lisostepu Ukrainy [The dynamic of photosynthetic pigments *Cyperus esculentus* L., introduced in right-bank forest-steppe zone of Ukraine]. *Problemy ekologii ta okhorony pryrody tekhnolohicheskoho rehionu*, (1), 242-249. [in Ukrainian].
- [6] El-Shehini, S. M., Moaty, M. I. A., Tapoza, S. T., & Hanna L. M. (2011). Short term effect of *Cyperus esculentus* supplement on body weight, insulin sensitivity and serum lipoproteins in Egyptian obese patients. *International Journal of Academic Research*, 3(3), 539-544.
- [7] Pascual, B., Maroto, J. V., LóPez-Galarza, S., Sanbautista, A., & Alagarda, J. (2000). Chufa (*Cyperus esculentus* L. var. *sativus* boeck.): An unconventional crop. studies related to applications and cultivation. *Economic Botany*, 54, 439-448. <https://doi.org/10.1007/BF02866543>
- [8] Marchyshyn, S. M., Slobodianiuk, L. V., Ivasiuk, I. M., Mishchenko, L. T., Mashkovska, S. P., Demydiak, O. L., Hudz, N. A., & Ambok, Kh. Yu. (2020). Fenolni spoluky likarskykh roslyn, introdokovanykh v Ukraini [Phenolic compounds of medicinal plants introduced in Ukraine]. *Cuchasni napriamky udoskonalennia farmatsevtichnoho zabezpechennia naseleennia: vid rozrobky do vykorystannia likarskykh zasobiv pryrodnoho i syntetychnoho pokhodzhennia*. Proceedings of the International Scientific and Practical Internet-Conference (pp. 169-171). Ivano-Frankivsk: IFNNU. [in Ukrainian].
- [9] Marchyshyn, S. M., Slobodianiuk, L. V., & Ivasiuk, I. M. (2019). Doslidzhennia fenolnykh spoluk u travy i bulbakh smykavtsiu yistivnoho (chufy) (*Cyperus esculentus* L.) [Study of phenolic compounds in the herb and bulbs of the chufa (*Cyperus Esculentus* L.) using the HPLC method]. *Fitoterapiia. Chasopys*, (1), 89-92. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2019-1-89>
- [10] Marchyshyn, S. M., Budniak, L. I., & Ivasiuk, I. M. (2020). Doslidzhennia dubylnykh rehovyn u travy ta bulbakh smykavtsia yistivnoho



A study of acute toxicity of newly synthesized compound on adult hydrobiont *Danio rerio*

A. A. Safonov^{*B,C,D}, Yu. V. Karpenko^{B,C,D}, Ye. H. Knysh^{ID A,F}

Zaporizhzhia State Medical 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

From ancient times the people used different poisons as a treatment for diseases of different genesis. To date, almost nothing has changed. One of the main conditions for the development of a new drug is its low toxicity. Literature analysis has shown that 1,2,4-triazole-3-thione derivatives are low-toxic compounds and exhibit a wide range of pharmacological activities.

The aim of this work was the investigate acute toxicity LC_{50} *in vivo* of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the Zebrafish (*Danio rerio*) aquatic model according to OECD instruction № 203.

Materials and methods. Determination of acute toxicity LC_{50} of the test compound was performed *in vivo* on a model of the aquatic organism Zebrafish (*Danio rerio*) according to the instruction OECD № 203 (Fish, Acute Toxicity Test) for testing chemical compounds (acute toxicity test on fish from 10.12.2009). It was used fish 2 months of age, 11.8 ± 0.1 mm long, and weighing 2.6 ± 0.2 g in the experiment. The concentration of the test compound ranged from 5.0 mg/l to 100.0 mg/l. Test water-soluble compounds were dissolved in distilled water. Each mini-aquarium with a certain dose of the compound contained at least 7 individuals of *Danio rerio*. During the experiments, the fish were kept on a diet for a test 96 hours and their mortality was checked every 24, 48, 72 and 96 hours. Statistical analysis of the results was performed using the program Statistica 6.

Results. According to the obtained data, graphs of the dependence of the concentration on the fish mortality percentage were constructed. Then the corresponding values of LC_{50} sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate were calculated. According to the acute toxicity of LC_{50} (96 hours) of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate, which according to the classification of D. R. Passino and co-authors allowed it to be classified as a moderately toxic compound.

Conclusions. The acute toxicity LC_{50} *in vivo* of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the Zebrafish (*Danio rerio*) aquatic model was investigated. The research was conducted in accordance with the national "General Ethical Principles of Animal Experimentation" approved by the First National Congress on Bioethics and the "Bioethical Expertise of Preclinical and Other Animal Research". The highest fish mortality occurs on the last day of observation (96 hours). The highest number of Zebrafish deaths is at a minimum concentration of the substance. The acute toxicity LC_{50} (96 hours) of the test substance was 4.5364 mg/l.

Key words: acute toxicity tests, 1,2,4-triazole, salts, heterocyclic compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 68–72

Дослідження гострої токсичності нової сполуки на дорослому гідробіонті Zebrafish (*Danio rerio*)

А. А. Сафонов, Ю. В. Карпенко, Є. Г. Книш

Від стародавніх часів люди використовували різні отрути для лікування захворювань різного ґенезу, і донині майже нічого не змінилось. Одна з основних умов створення нового лікарського засобу – його низька токсичність. Аналіз даних фахової літератури показав, що похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону – малотоксичні сполуки, які проявляють широкий спектр фармакологічних активностей.

Мета роботи – дослідження гострої токсичності LC_{50} *in vivo* натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату на водній моделі Zebrafish (*Danio rerio*) згідно з інструкцією OECD № 203.

Матеріали та методи. Гостру токсичність LC_{50} досліджуваної сполуки вивчали *in vivo* на моделі водного організму Zebrafish (*Danio rerio*) згідно з інструкцією OECD № 203 (Fish, Acute Toxicity Test) для випробування хімічних сполук (тест гострої токсичності на рибах від 10.12.2009 р.). В експерименті використовували риб віком 2 місяці, завдовжки $11,8 \pm 0,1$ мм і вагою $2,6 \pm 0,2$ г. Концентрація досліджуваної сполуки становила від 5,0 мг/л до 100,0 мг/л. Водорозчинні речовини розчиняли в дистильованій воді. Кожен мініакваріум із певною дозою сполуки містив щонайменше 7 особин *Danio rerio*. Під час експериментів риб тримали на дієті протягом 96 годин, а їхню смертність перевіряли кожні 24, 48, 72 і 96 годин. Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226789>

UDC 615.015.11:547.792'367'732

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226789](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226789)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 68–72

Key words: acute toxicity tests, 1,2,4-triazole, salts, heterocyclic compounds.

*E-mail: 8Safonov@gmail.com

Received: 09.11.2020 // Revised: 19.11.2020 // Accepted: 27.11.2020

Результати. За результатами дослідження побудували графіки залежності концентрації від відсотка смертності риб. Потім розраховували відповідні значення LC_{50} натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату. За гострою токсичністю LC_{50} (96 годин) натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату за класифікацією D. R. Passino et al. дало змогу класифікувати його як помірно токсичну сполуку.

Висновки. Вивчили гостру токсичність LC_{50} *in vivo* натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату на водній моделі Zebrafish (*Danio rerio*). Дослідження здійснили згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що затверджені Першим національним конгресом із біоетики, та «Біоетичною експертизою доклінічних та інших досліджень на тваринах». Найвищу смертність риби визначили в останній день спостереження (96 годин). Найбільшу кількість смертей риб даніо провокує мінімальна концентрація досліджуваної речовини. Гостра токсичність LC_{50} (96 годин) речовини, що вивчали, становить 4,5364 мг/л.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, гостра токсичність, солі, гетероциклічні сполуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 68–72

Исследование острой токсичности нового соединения на взрослом гидробионте Zebrafish (*Danio rerio*)

А. А. Сафонов, Ю. В. Карпенко, Е. Г. Кныш

С древних времен люди использовали различные яды для лечения заболеваний различного генеза, и на сегодня почти ничего не изменилось. Одно из основных условий создания нового лекарственного средства – его низкая токсичность. Анализ данных научной литературы показал, что производные 1,2,4-триазол-3-тиона – малотоксичные соединения, проявляют широкий спектр фармакологических активностей.

Цель работы – исследование острой токсичности LC_{50} *in vivo* натрия 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетата на водной модели Zebrafish (*Danio rerio*) согласно инструкции OECD № 203.

Материалы и методы. Исследование острой токсичности LC_{50} тест-вещества проводили *in vivo* на модели водного организма Zebrafish (*Danio rerio*) согласно инструкции OECD № 203 (Fish, Acute Toxicity Test) для испытания химических соединений (тест острой токсичности на рыбах от 10.12.2009 г.). В эксперименте использовали рыб возрастом 2 месяца, длиной $11,8 \pm 0,1$ мм и весом $2,6 \pm 0,2$ г. Концентрация исследуемого соединения составляла от 5,0 мг/л до 100,0 мг/л. Водорастворимые вещества растворяли в дистиллированной воде. Каждый мини-аквариум с определенной дозой соединения содержал не менее 7 особей *Danio rerio*. Во время экспериментов рыб держали на диете в течение 96 часов, а их смертность проверяли каждые 24, 48, 72 и 96 часов. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.

Результаты. По полученным данным построены графики зависимости концентрации от процента смертности рыб. Затем рассчитаны соответствующие значения LC_{50} натрия 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетата. По острой токсичности LC_{50} (96 часов) натрий 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетата по классификации D. R. Passino et al. позволило классифицировать его как умеренно токсичное соединение.

Выводы. Исследована острая токсичность LC_{50} *in vivo* натрия 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетата на водной модели Zebrafish (*Danio rerio*). Исследование проведено в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике, и «Биоэтической экспертизой доклинических и других исследований на животных». Самая высокая смертность рыбы отмечена в последний день наблюдения (96 часов). Наибольшее количество смертей рыб даніо провоцирует минимальная концентрация исследуемого вещества. Острая токсичность LC_{50} (96 часов) исследуемого вещества составляет 4,5364 мг/л.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, острая токсичность, соли, гетероциклические соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 68–72

From ancient times the people used different poisons as a treatment for diseases of different genesis. To date, almost nothing has changed. One of the main conditions for the development of a new drug [1–4] is its low toxicity.

The study of newly synthesized compounds for acute toxicity is a necessary component for further determination of biological activity and effective dose of the future drug [5–9].

Not only mice or rats can be used to determine acute toxicity, but it can also be an aquatic organism – Zebrafish (*Danio rerio*) [10,11].

Aim

The aim of this work was the investigate acute toxicity LC_{50} *in vivo* of sodium 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-

1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the Zebrafish (*Danio rerio*) aquatic model according to OECD instruction № 203.

Materials and methods

Determination of acute toxicity LC_{50} of the test compound was performed *in vivo* on a model of the aquatic organism Zebrafish (*Danio rerio*) according to the instruction OECD № 203 (Fish, Acute Toxicity Test) for testing chemical compounds (acute toxicity test on fish from 10.12.2009).

It was used fish 2 months of age, $11,8 \pm 0,1$ mm long, and weighing $2,6 \pm 0,2$ g in the experiment.

The concentration of the test compound ranged from 5.0 mg/l to 100.0 mg/l. Adults *Danio rerio* were stored in ventilated aquariums with carbon-filtered tap water

(pH = 7.3 ± 0.3; 95 % CI) at a temperature of 26.5 °C. This oxygen-enriched water was used for experiments. Prior to the experiments, the fish were acclimatized, with a mortality rate of no more than 1 in 500 individuals. Test water-soluble compounds were dissolved in distilled water. Each mini-aquarium with a certain dose of the compound contained at least 7 individuals of *Danio rerio*. During the experiments, the fish were kept on a diet for a test 96 hours and their mortality was checked every 24, 48, 72, and 96 hours.

Statistical analysis of the results was performed using the program Statistica 6.

The degree of toxicity of the tested compounds was determined according to the classification of D. R. Passino [11].

The research was conducted in accordance with the national "General Ethical Principles of Animal Experimentation" approved by the First National Congress on Bioethics and the "Bioethical Expertise of Preclinical and Other Animal Research". These principles have been developed in accordance with the basic principles of bioethics and bioethical expertise in the interests of human protection and the entire biological diversity of the world. They are in line with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes".

Fish are considered dead if there are no visible movements (for example, gill movements) and if touching the tail stalk does not cause a reaction. Dead fish were removed by observation and mortality was recorded.

Results

As a result, the acute toxicity LC_{50} *in vivo* of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the Zebrafish (*Danio rerio*) aquatic model was investigated.

The acute toxicity LC_{50} (96 hours) of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate was 4.5364 mg/l. It can be concluded that the compound belongs to the class of moderately toxic substances.

Discussion

Every 24, 48, 72, and 96 hours, mortality of the Zebrafish was entered in the *Table 1*.

After examining the mortality of animals at appropriate intervals, it is possible to draw conclusions about the relationship between "mortality – a period of time".

Table 1 shows that the highest fish mortality occurs on the last day of observation (96 hours). This can be explained by the accumulation of the compound in the body of animals (*Fig. 1*).

After 48 hours, acute poisoning occurs, as evidenced by the mortality of animals at high concentrations.

According to the obtained data, graphs of the dependence of the concentration on the fish mortality percentage were constructed (*Fig. 2, 3, 4*). Then the corresponding values of LC_{50} sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate were calculated.

Table 1. The dependence of the mortality of the Zebrafish on the substance concentration

Concentration, mg/l	Number of deaths / %			
	24 hours	48 hours	72 hours	96 hours
5	0	2 / 29	2 / 29	3 / 42
10	0	0	1 / 14	0
18	0	0	0	2 / 29
34	0	0	1 / 14	2 / 29
65	0	1 / 14	0	1 / 14
100	0	1 / 14	0	2 / 29

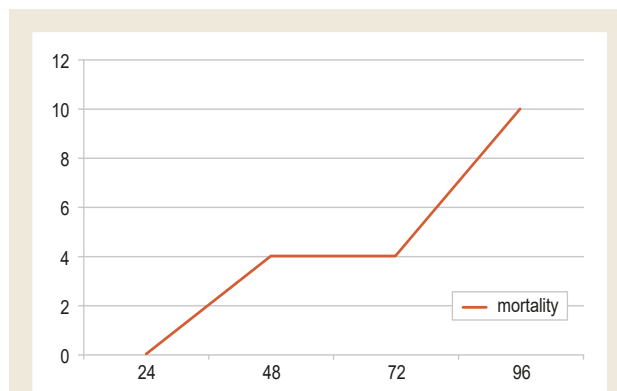


Fig. 1. The dependence of the mortality of the Zebrafish on time.

After analyzing the initial data, it can be concluded that the acute toxicity LC_{50} (48 hours) of the test compound was 4.1129 mg/l.

Based on the above data, it can be concluded that the acute toxicity of LC_{50} (72 hours) of the test compound was 8.4888 mg/l.

Acute toxicity LC_{50} (96 hours) was 4.5364 mg/l.

The equation for calculating mortality taking into account a certain concentration of the compound at 96 hours:

$$\text{Mortality (\%)} = 7,8506 + \frac{91,1372 - 7,8506}{1 + \left(\frac{\text{concentration, mg/l}}{4,5364}\right)^{13,8741}}$$

According to the acute toxicity of LC_{50} (96 hours) of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate, which according to the classification of D. R. Passino and co-authors allowed it to be classified as a moderately toxic compound.

At low concentrations (5–10 mg/l) of the test substance – exophthalmos was observed (swelling in the orbital fossae, which leads to convexity of one or both eyes). In some cases, there was an increase in spontaneous activity.

Clinical signs in the middle range of concentrations (18–65 mg/l) were marked by the appearance of petechiae (spots the size of the head). Hematomas (area of blood) due to intradermal or submucosal bleeding in fish, as well as excessive mucus production, was observed in some individuals.

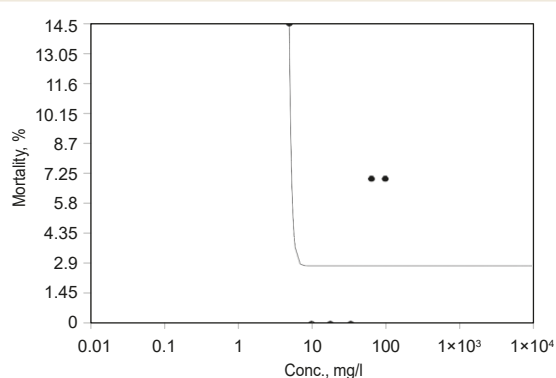


Fig. 2. Acute toxicity of compounds within 48 hours.

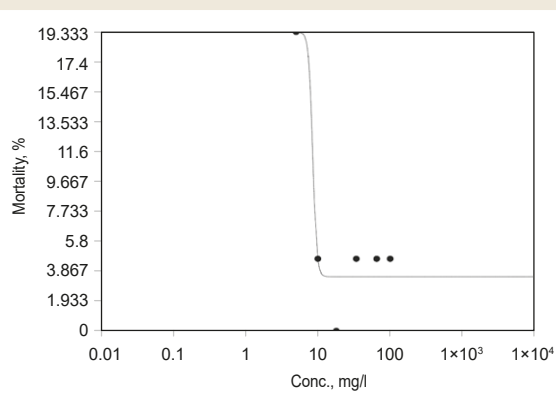


Fig. 3. Acute toxicity of compounds within 72 hours.

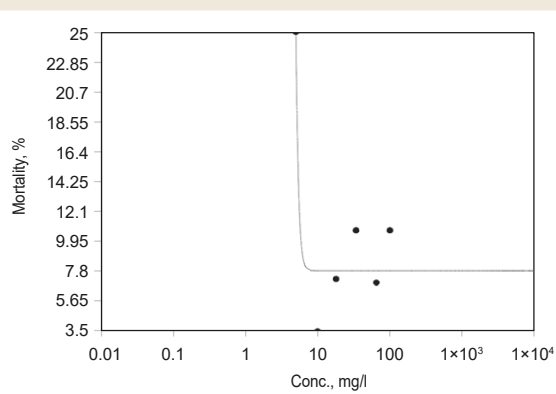


Fig. 4. Acute toxicity of compounds within 96 hours.

The effect of high concentrations (100 mg/l) on the aquatic organism Zebrafish (*Danio rerio*) caused abdominal edema due to fluid accumulation.

Conclusions

The acute toxicity LC_{50} *in vivo* of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the Zebrafish (*Danio rerio*) aquatic model was investigated. The research was conducted in accordance with the national “General Ethical Principles of Animal Experimentation”

approved by the First National Congress on Bioethics and the “Bioethical Expertise of Preclinical and Other Animal Research”.

The highest fish mortality occurred on the last day of observation (96 hours).

The highest number of deaths was at minimum concentration of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.

The acute toxicity LC_{50} (96 hours) of the test substance was 4.5364 mg/l. It can be concluded that the compound belongs to the class of moderately toxic substances.

Funding

The research is carried out within the SRW of Zaporizhzhia State Medical University “Synthesis, modification and study of the properties of 1,2,4-triazole derivatives to create an antimicrobial drug” state registration number 0120U101649.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

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

Karpenko Yu. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh Ye. H., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8002-6117](https://orcid.org/0000-0002-8002-6117)

Відомості про авторів:

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Карпенко Ю. В., канд. хим. наук, ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Abd El-Wahab, H. A. A., Abdel-Rahman, H. M., Alkaramany, G. -S., & El-Gendy, M. A. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 540-552.
- [2] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., & Kucheriavyi, Yu. M. (2016). *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu* [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

- [3] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*, (1), 26-30.
- [4] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. O. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 105-109. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122126>
- [5] Wu, J. W., Yin, L., Liu, Y. Q., Zhang, H., Xie, Y. F., Wang, R. L., & Zhao, G. L. (2019). Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 29(3), 383-388. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.12.036>
- [6] Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., Tawfeek, H. N., Brase, S., & Nieger, M. (2019). Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *Chemistryselect*, 4(2), 465-468. <https://doi.org/10.1002/slct.201802870>
- [7] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daraviña, K., Becerra, D., Castillo, J. C., Kennedy, A. R., & Macías, M. A. (2019). Catalyst- and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted Fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 75(Pt 3), 359-371. <https://doi.org/10.1107/S2053229619002572>
- [8] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2016). Syntez i fizyko-khimichni vlastyosti 2-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnykh(propanovykh), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoinykh kyslot ta yikh solei [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 32-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71115>
- [9] Pillai, R. R., Karrouchi, K., Fettach, S., Armaković, S., Armaković, S. J., Brik, Y., Taoufik, J., Radi, S., El Abbes Faouzi M., & Ansar, M. (2019). Synthesis, spectroscopic characterization, reactive properties by DFT calculations, molecular dynamics simulations and biological evaluation of Schiff bases tethered 1,2,4-triazole and pyrazole rings. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.037>
- [10] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations]. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
- [11] OECD (2019). *Test No. 203: Fish, Acute Toxicity Test*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264069961-en>
- [12] Passino, D. R. M., & Smith, S. B. (1987). Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in great lakes fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 6(11), 901-907. <https://doi.org/10.1002/etc.5620061111>



Дослідження вмісту індольних алкалоїдів у клітинній біомасі культури тканин раувольфії зміїної (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz)

О. А. Беда^{1,A,C,D}, І. І. Конвалюк^{2,B,E}, Л. П. Можилевська^{2,A,B,C}, С. С. Лукашов^{2,C,D,E}, В. А. Кунах^{2,A-F}, С. М. Ярмолюк^{2,A-F}

¹Науково-сервісна фірма «Отава», м. Київ, Україна, ²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 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

Серцево-судинні захворювання – одні з найпоширеніших серед хвороб людини. Цим зумовлена актуальність виробництва кардіологічних, зокрема антиаритмічних препаратів природного походження. Раувольфія зміїна (*Rauwolfia serpentina* Benth.) – тропічна чагарникова рослина, накопичує індольні алкалоїди, як-от аймалін і його похідні, що є найефективнішими засобами для лікування шлуночкових аритмій серця з мінімальними побічними діями.

Мета роботи – дослідження якісного та кількісного вмісту індольних алкалоїдів у клітинній біомасі культури тканин *Rauwolfia serpentina*, тривало вирощуваній *in vitro*.

Матеріали та методи. Об'єкт досліджень – клітинна біомаса штаму K-27 *R. serpentina*, який отримали методами тривалої клітинної селекції *in vitro*. Для визначення вмісту алкалоїдів використовували вискоелективний рідинний хроматограф із мас-спектрометричною детекцією TSQ Vantage.

Результати. Встановили, що у клітинній біомасі штаму K-27 раувольфії зміїної накопичується 20 індольних алкалоїдів. З-поміж них найбільший уміст аймаліну та його похідних – 0,690 % від сухої маси, дещо нижчий – йохімбіну (0,020 %) та резерпіну (0,009 %).

Висновки. У клітинній біомасі штаму K-27 *R. serpentina* сумарний уміст індольних алкалоїдів вищий порівняно з природною сировиною та стабільний протягом понад 30 років вирощування. Сумарний вміст алкалоїдів у перерахунку на суху біомасу культивованих клітин становив 2,8 %, вміст аймаліну та аймаліноподібних алкалоїдів – 1,6 % від сухої маси, а для природної сировини (корені 5–7-річних рослин), за даними фахової літератури, – 0,8–1,3 %.

Ключові слова: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, культура тканин рослин, індольні алкалоїди, аймалін, резерпін, йохімбін.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 73–78

Determination of content of indole alkaloids in cell biomass of *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz tissue culture

O. A. Bieda, I. I. Konvaliuk, L. P. Mozhylevska, S. S. Lukashov, V. A. Kunakh, S. M. Yarmoluk

Cardiovascular diseases are the most common human diseases, hence, the production of cardiological (in particular, anti-arrhythmic) medications from the natural sources is an ever-actual task. *Rauwolfia serpentina* Benth. is a tropical fruticose plant that is able to produce and concentrate indole alkaloids, especially ajmaline and its derivatives, which are the most effective medications against ventricular arrhythmia with low side effects.

Aim of the study. Determination of the qualitative and quantitative content of indole alkaloids in cell biomass of *Rauwolfia serpentina* tissue culture, obtained by the prolonged *in vitro* growth.

Materials and methods. Object: cell biomass of *Rauwolfia serpentina* tissue culture (K-27 strain), obtained by methods of long-term cell selection *in vitro*. Alkaloids content determination: TSQ Vantage LC-MS (ThermoFischer Scientific).

Results. 20 indole alkaloids are found in cell biomass of *Rauwolfia serpentina* tissue culture (K-27 strain). The highest content is registered for ajmaline and its derivatives (0.690 % mass. for ajmaline). The contents of reserpine and yohimbine were found to be as low as 0.009 % and 0.020 %, respectively.

Conclusions. It is established that the content of indole alkaloids is higher in K-27 strain in comparison to natural plant and is stable over more than 30 years of its growth. Total alkaloids content was found to be 2.8 % of dry cell biomass, and total ajmaline-type alkaloids

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226810>

UDC 615.322+547.94+581.143.6:582.923.5

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226810](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226810)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 73–78

Key words: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, cell culture, tissue culture, indole alkaloids, ajmaline, reserpine, yohimbine.

*E-mail: konvalyuk.i.i@gmail.com

Received: 01.10.2020 // Revised: 29.10.2020 // Accepted: 09.11.2020

content (including ajmaline) was found to be 1.6 % of dry cell biomass. In contrast, the total alkaloid contents in the natural plant material is reported to be in the range of 0.8–1.3 %.

Key words: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, cell culture, tissue culture, indole alkaloids, ajmaline, reserpine, yohimbine.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 73–78

Исследование содержания индольных алкалоидов в клеточной биомассе культуры тканей раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz)

А. А. Беда, И. И. Конвалюк, Л. П. Можилевская, С. С. Лукашов, В. А. Кунах, С. Н. Ярмолук

Сердечно-сосудистые заболевания – одни из самых распространенных среди болезней человека. Это обуславливает актуальность производства кардиологических, в частности антиаритмических препаратов природного происхождения. Раувольфия змеиная (*Rauwolfia serpentina* Benth.) – тропическое кустарниковое растение, которое накапливает индольные алкалоиды, в частности аймалин и его производные, которые являются наиболее эффективными средствами для лечения желудочковых аритмий сердца с минимальными побочными действиями.

Цель работы – исследование качественного и количественного содержания индольных алкалоидов в клеточной биомассе культуры тканей *Rauwolfia serpentina* при длительном выращивании *in vitro*.

Материалы и методы. Объект исследований – клеточная биомасса штамма K-27 *R. serpentina*, полученная методами длительной клеточной селекции *in vitro*. Для определения содержания алкалоидов использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф с масс-спектрометрической детекцией TSQ Vantage.

Результаты. Установлено, что в клеточной биомассе штамма K-27 раувольфии змеиной накапливается 20 индольных алкалоидов. Среди них наибольшее содержание аймалина и его производных – 0,690 % от сухой массы, несколько ниже – йохимбина (0,020 %) и резерпина (0,009 %).

Выводы. В клеточной биомассе штамма K-27 *R. serpentina* суммарное содержание индольных алкалоидов выше по сравнению с естественным сырьем и сохраняется в течение более 30 лет выращивания. Суммарное содержание алкалоидов в пересчете на сухую биомассу культивируемых клеток составляло 2,8 %, содержание аймалина и аймалиноподобных алкалоидов – 1,6 % от сухой массы, а для природного сырья (корни 5–7-летних растений), по данным научной литературы, – 0,8–1,3 %.

Ключевые слова: *Rauwolfia serpentina* Benth. Ex Kurz, культура тканей растений, индольные алкалоиды, аймалин, резерпин, йохимбин.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 73–78

Серцево-судинні захворювання – одні з найпоширеніших серед хвороб людини. Цим зумовлена актуальність виробництва кардіологічних, зокрема антиаритмічних препаратів природного походження.

Тропічну рослину раувольфію зміїну (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz) протягом століть використовували в аюрведичній медицині під назвою *sarpagandha*, а в 1930–1950-х роках вона почала привертати увагу доказової медицини завдяки відкриттю індольних алкалоїдів аймаліну та резерпіну. Сировина для отримання цих алкалоїдів – корені рослини, в яких накопичується понад 50 різних алкалоїдів, що мають гіпотензивну, антиаритмічну, психотропну дію [1–4]. Найважливіші з них: аймалін, який має антиаритмічний ефект, аймаліцин і резерпін, здатні знижувати тиск крові та мають седативну дію [5,6], йохімбін, що застосовується для посилення потенції та нарощування м'язової маси [7]. Відомо, що індольні алкалоїди раувольфії зміїної також характеризуються антимікробними, протигрибковими, протизапальними, антипроліферативними, антидіуретичними, антихолінергічними й антимутагенними властивостями [8,9].

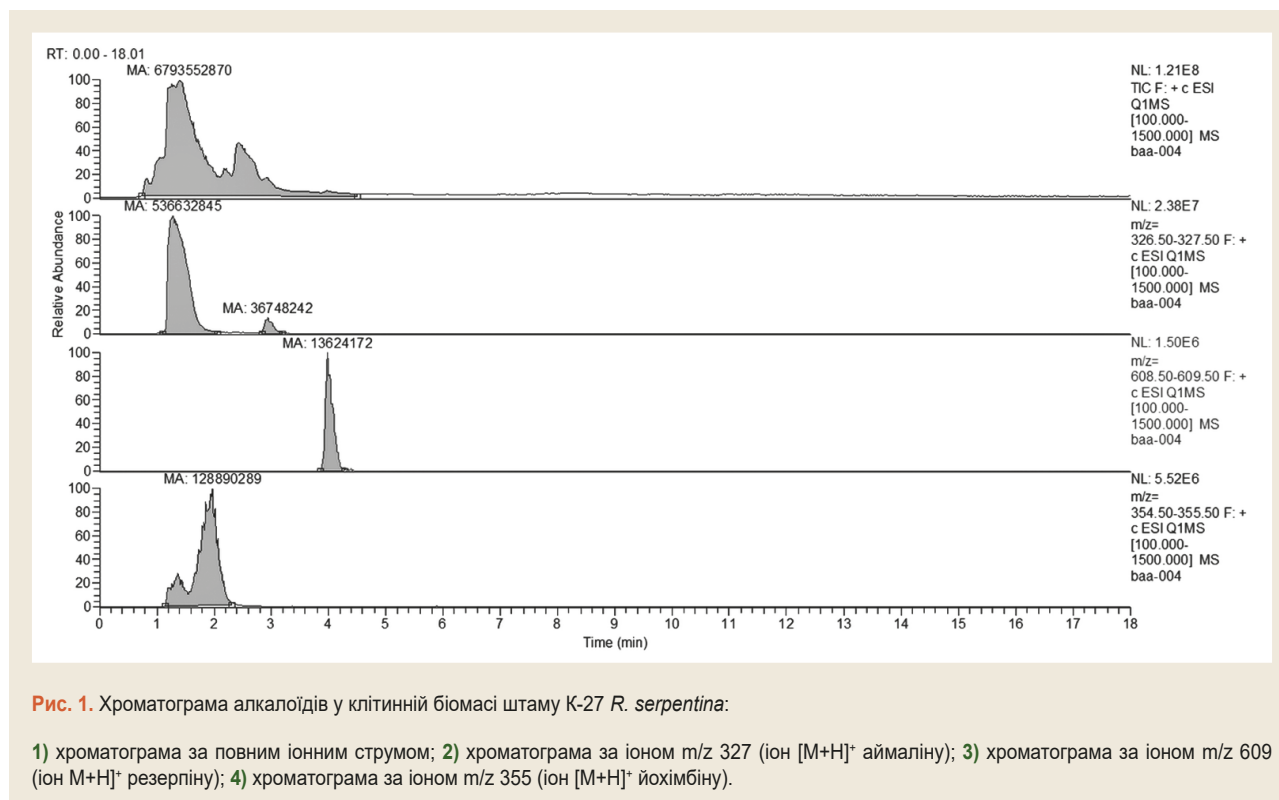
Актуальним є розроблення новітніх технологій отримання дефіцитної екологічно чистої рослинної біомаси, що містить біологічно активні сполуки, оскільки рослина сировина для виробництва лікарських препаратів і біологічно активних добавок рідкісна та дорогавартісна.

Перспективним джерелом біологічно активних сполук може бути культура *in vitro* (культура клітин, тканин, органів) відповідних видів рослин [2,10]. Отримана біомаса в умовах *in vitro* є асептичною, за якістю близькою або навіть кращою за сировину, яку заготовляють у природі [11,12].

В Інституті молекулярної біології і генетики НАН України у 1990-х роках В. А. Кунах і співавт. розробили альтернативний біотехнологічний метод отримання аймаліну з біомаси культури тканин раувольфії зміїної. Джерело клітинної біомаси – високопродуктивний штам K-27 культури тканин *R. serpentina*, отриманий у 1985–1987 рр. у результаті клітинної селекції у спеціальних умовах на спеціально розроблених живильних середовищах. Штам K-27 *R. serpentina* істотно відрізняється за вмістом алкалоїдів від коренів диких рослин. Упродовж 1990–2000-х років і в лабораторних, і промислових умовах вирощування він накопичував, крім аймаліну та його похідних (0,9–1,4 % у сухій біомасі, що становить 45 % від суми алкалоїдів), воміленін (0,1–0,4 %), резерпін, серпентин, аймаліцин, ресцинамін (не більше ніж 0,05 % кожен) [10,11,13].

Мета роботи

Дослідження якісного та кількісного вмісту індольних алкалоїдів у клітинній біомасі культури тканин *Rauwolfia serpentina*, тривало вирощуваній *in vitro*.



Матеріали і методи дослідження

Матеріал для дослідження – біомаса отриманою у відділі генетики клітинних популяцій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та культивованого понад 30 років в умовах *in vitro* високопродуктивного штаму K-27 культури тканин раувольфії зміїної [10,11]. Штам вирощували в термостатованих умовах (27–28 °C) у темряві у скляних посудинах об'ємом 250 мл, що містили 50 мл спеціального живильного агаризованого середовища [10]. Клітинну біомасу на 65–70 день росту висушували з використанням інфрачервоної сушильної шафи (виробник ТОВ «Авангард СВМ Сервіс», Україна) протягом доби за температури 55 °C і вологості 56,3 % з продувкою повітря через кожні 15 хвилин протягом 4 хвилин.

Для визначення вмісту алкалоїдів сухий матеріал екстрагували метанолом із розрахунку маса сировини (г): об'єм метанолу (мл) = 1:10 із додаванням 1 краплі водного розчину аміаку на ультразвуковій бані протягом 30 хв чотириразово, об'єднували метанольні екстракти, упарювали у вакуумі та повторно розводили до фіксованого об'єму, який відповідав 1 мл метанолу на 0,1 г вихідної сухої сировини. Препарати клітинної біомаси раувольфії досліджували, використовуючи високоефективний рідинний хроматограф із мас-спектрометричною детекцією TSQ Vantage (ThermoFischer Scientific, США). Хроматографування виконали на колонці з фазою C18 і градієнтним елюванням (вода : метанол, сенсibilізатор – аміачно-форміатний буфер 0,05 %).

Стандартні розчини алкалоїдів для калібрування готували з аймаліну (основи), резерпіну (основи) та йохімбіну гідрохлориду шляхом розведення точних наважок у метанолі до концентрацій 0,5–1,0 мг/мл. Хроматограми відбудовували за струмом іонів $[M + H]^+$ для кожного алкалоїда та порівнювали площі хроматографічних піків із площами піків стандартів. Для алкалоїдів, відмінних від аймаліну, резерпіну та йохімбіну, оцінювальний уміст розраховували за співвідношенням площ хроматографічних піків цих алкалоїдів до піків стандартів, у припущенні однакової іонізації для структурно подібних алкалоїдів.

Результати

У результаті досліджень методом ВЕРХ встановили, що у клітинній біомасі штаму K-27 раувольфії зміїної, культивованого понад 30 років у стабільних умовах у пересадній культурі *in vitro*, накопичується 20 індольних алкалоїдів (рис. 1). У сумі алкалоїдів більшість становили алкалоїди аймалінової групи: аймалін, ацетилаймалін, ацетилнораймалін, аймаліцин, метилаймалін. Крім того, у клітинній біомасі наявні раукафрицин, рауфлоридин, йохімбін, йохімбінова кислота, ебурнамонін, перакін, грамін, резерпін, алстонін, стріктосидин, таберсонін, ацетилвomisленін, ресціннамін, дезепрідин, триптамін.

Вміст алкалоїдів резерпінової групи менший порівняно з аймаліновою, становив майже 6 % від суми алкалоїдів.

Серед індольних алкалоїдів у клітинній біомасі раувольфії встановили найбільший уміст аймаліну та його

Таблиця 1. Кількісний вміст індольних алкалоїдів у клітинній біомасі штаму K-27 *R. serpentina*

Алкалоїд	(m/z)	Вміст алкалоїдів у клітинній біомасі, % від сухої маси
Аймалін та його ізомери	327	0,69
Резерпін та його ізомери	609	0,009
Йохімбін та його ізомери	355	0,020

похідних – 0,69 % від сухої маси, дещо нижчий – йохімбіну (0,020 %) та резерпіну (0,009 %) (табл. 1).

Сума аймаліну та структурно подібних алкалоїдів оціночно становила 1,6 % від сухої маси. Оцінювальне значення суми всіх алкалоїдів раувольфії зміїної – 2,8 %.

Обговорення

За різними даними, сума алкалоїдів у коренях дикорослих рослин раувольфії зміїної становить 0,8–1,3 % від сухої маси [1,8]. Корені містять здебільшого резерпін, ресцинамін, аймалін, аймаліцин, ізоаймалін, раухімбін, ізораухімбін, раувольфінін, серпентин, серпентинін, серпін, йохімбін, тебаїн, папаверин. Відомо, що вміст алкалоїдів залежить від географічного місця зростання рослин і пори року. Наприклад, зібрані у грудні у штаті Ассам (Індія) корені раувольфії зміїної мають найвищий вміст (до 2,5 %) алкалоїдів [14]. Сумарний вміст алкалоїдів клітинної біомаси штаму K-27 *R. serpentina* протягом 30 років культивування постійно становить 2,5–3,0 % [10,11].

Перші спроби отримати культуру тканин раувольфії зміїної зробили ще у 1960-х роках, однак культивовані клітини накопичували низькі кількості алкалоїдів, а вміст аймаліну в сухій біомасі не перевищував 0,1 %, а в коренях інтактною рослини накопичувалося майже 0,3 % аймаліну [15]. Пізніше отримали штаб культури тканин *R. serpentina*, в якому накопичувалося до 1,10 % суми алкалоїдів і до 0,25 % алкалоїдів групи індоліну в перерахунку на суху біомасу [16].

Інші вчені отримали суспензійну культуру цього виду, в якій виявили майже 30 індольних алкалоїдів. Серед них переважав воіленін (0,2 %), який не виявили в дикорослих рослинах [17]. У суспензійній культурі накопичувалося не більше ніж 0,07 % аймаліну [18]. Отримали трансгенну культуру коренів *R. serpentina*, в яких виявили нові алкалоїди, неідентифіковані в дикорослих рослин. Вміст аймаліну в біомасі коренів становив 0,3–0,6 % [19].

Показано, що у трансформованій культурі коренів раувольфії зміїної відносний вміст резерпіну коливався від дуже низького (0,0064 %) до порівняно високого (0,0858 %). Відзначимо, що максимальне значення вмісту резерпіну в культурі у 2–3 рази перевищувало цей показник у коренях рослин раувольфії, вирощених у польових умовах протягом 18–24 місяців [20].

Отже, проаналізований штаб K-27 культури тканин *R. serpentina* є найпродуктивнішим з усіх відомих культур тканин і клітин раувольфії зміїної. Він стабільно, протягом понад 30 років вирощування й у промислових,

і лабораторних умовах накопичує понад 2 % індольних алкалоїдів у сухій біомасі, основна частина з них – аймалін і його похідні.

Висновки

1. Результати дослідження свідчать, що у клітинній біомасі штаму K-27 *R. serpentina* сумарний вміст індольних алкалоїдів протягом майже 30 років його культивування стабільний і є більшим порівняно з природною сировиною – коренями тропічних рослин раувольфії зміїної. Сумарний вміст алкалоїдів у перерахунку на суху біомасу культивованих клітин становив 2,8 %, вміст аймаліну та аймаліноподібних алкалоїдів – 1,6 % від сухої маси, а для природної сировини (корені 5–7-річних рослин) – 0,8–1,3 %.

2. Це дає підстави стверджувати перспективність використання індольних алкалоїдів, що отримані з клітинної біомаси високопродуктивної культури тканин штаму K-27 раувольфії зміїної, для створення нових лікарських засобів і біологічно активних добавок для лікування та профілактики захворювань серцево-судинної системи. Так, клітинна біомаса культури тканин раувольфії зміїної стала основою для розроблення нових дієтичних добавок снодійно-седативної дії «Сонормін» і стимулятора статевої активності чоловіків «Простатонормін» ТМ «Добрадія» (відповідні публікації готуються).

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження вмісту та спектра індольних алкалоїдів, що накопичуються у клітинній біомасі *R. serpentina*, вирощених в різних умовах на різних живильних середовищах. Це дасть змогу розробити біотехнології одержання біомаси з різним вмістом алкалоїдів, що відрізняються за фармакологічною дією.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР «Розробка клітинних технологій виробництва біологічно активних сполук рослинного походження для фармакологічної та харчової промисловості». № держреєстрації 0120U103216; «Розробка засад біотехнологічного виробництва нових гіпотензивних і протиаритмічних алкалоїдів раувольфії зміїної *Rauwolfia serpentina* Benth.», № держреєстрації 0120U104577.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflicts of interest.

Відомості про авторів:

Беда О. А., канд. хім. наук, зав. відділу науково-дослідних розробок, наукова установа ТОВ «Науково-сервісна фірма «ОТАВА», м. Київ, Україна.

Конвалюк І. І., канд. біол. наук, науковий співробітник відділу генетики клітинних популяцій, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ.

Можилевська Л. П., науковий співробітник відділу генетики клітинних популяцій, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ.

Лукашов С. С., канд. хім. наук, старший науковий співробітник відділу біомедичної хімії, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ.

Кунах В. А., д-р біол. наук, чл.-кор. НАН України, професор, зав. відділу генетики клітинних популяцій, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ.
Ярмолюк С. М., д-р хім. наук, професор, зав. відділу біомедичної хімії, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ.

Information about authors:

Bieda O. A., PhD, Head of the R&D Department, Scientific service company "OTAVA" LLC, Kyiv, Ukraine.
Konvaliuk I. I., PhD, Researcher of the Department of Cell Population Genetics, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv.
Mozhylevska L. P., Researcher of the Department of Cell Population Genetics, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv.
Lukashov S. S., PhD, Senior Researcher of the Department of Medicinal Chemistry, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv.
Kunakh V. A., Dr. hab., Corresponding Member of NASU, Professor, Head of the Department of Cell Population Genetics, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv.
Yarmoluk S. M., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Беда А. А., канд. хім. наук, зав. відділом науково-дослідницьких розробок, НУ ОО «Науко-сервісна фірма «ОТАВА», г. Київ, Україна.
Конвалюк І. І., канд. біол. наук, научний співробітник відділу генетики клітинних популяцій, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, г. Київ.
Можилівська Л. П., научний співробітник відділу генетики клітинних популяцій, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, г. Київ.
Лукашов С. С., канд. хім. наук, старший научний співробітник відділу біомедичної хімії, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, г. Київ.
Кунах В. А., д-р біол. наук, чл.-кор. НАН України, професор, зав. відділом генетики клітинних популяцій, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, г. Київ.
Ярмолюк С. М., д-р хім. наук, професор, зав. відділом біомедичної хімії, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, г. Київ.

Список литературы

- [1] Quantitative determination of reserpine, ajmaline and ajmalicine in *Rauwolfia serpentina* by reversed-phase high-performance liquid chromatography / A. Srivastava, A. K. Tripathi, R. Pandey et al. *Journal of Chromatographic Science*. 2006. Vol. 44, Iss. 9. P. 557-560. <http://doi.org/10.1093/chromsci/44.9.557>
- [2] Poonam Agrawal S., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina*. *IOSR-Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2013. Vol. 6, Iss. 2. P. 73-78. <https://doi.org/10.9790/3008-0627378>
- [3] Lobay D. *Rauwolfia* in the Treatment of Hypertension. *Integrative Medicine*. 2015. Vol. 14, Iss. 3. P. 40-46.
- [4] Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina* / M. Singh, R. Kaur, R. Rajput, G. Mathur. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. Vol. 11, Iss. 3. P. 132-142. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1116>
- [5] *Rauwolfia serpentina* L. Benth. ex Kurz.: phytochemical, pharmacological and therapeutic aspects / R. Kumaria, B. Rath, A. Rani, S. Bhatnagar. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2013. Vol. 23, Iss. 2. P. 348-355.
- [6] Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. Vol. 21, Iss. 12. CD007655. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007655.pub3>
- [7] Cimolai N., Cimolai T. Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity. *Journal of dietary supplements*. 2011. Vol. 8, Iss. 4. P. 346-354. <http://doi.org/10.3109/19390211.2011.615806>

- [8] Genotoxic, mutagenic and recombinogenic effects of rauwolfia alkaloids / G. von Poser, H. H. Andrade, K. V. Da-Silva et al. *Mutation research*. 1990. Vol. 232, Iss. 1. P. 37-43. [http://doi.org/10.1016/0027-5107\(90\)90107-f](http://doi.org/10.1016/0027-5107(90)90107-f)
- [9] Tarkovská D. A Fast and Reliable UHPLC–MS/MS-Based Method for Screening Selected Pharmacologically Significant Natural Plant Indole Alkaloids. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Iss. 14. P. 3274. <https://doi.org/10.3390/molecules25143274>
- [10] Кунах В. А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіологічно-біохімічні основи. Монографія. Київ: Логос, 2005. 730 с.
- [11] Kunakh V. A. Twenty five years long stable biosynthesis of ajmaline by related hormone-independent *Rauwolfia serpentina* cell lines. *Euromedica-Hannover-2005 (16-17 Juni) International Congress and Exhibition* : Programm Abstracts Hannover, 2005. P. 22.
- [12] Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects / E. Mukherjee, S. Gantait, S. Kundu et al. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol. 103, Iss. 18. P. 7325-7354. <http://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
- [13] Kunakh V. A. Somaclonal Variation in *Rauwolfia* / eds. Y. P. S. Bajaj. *Somaclonal Variation in Crop Improvement II. Biotechnology in Agriculture and Forestry*. Vol. 36. Berlin ; Heidelberg: Springer, 1996. P. 315-332. http://doi.org/10.1007/978-3-642-61081-3_22
- [14] Distribution of reserpine in *Rauwolfia* species from India – HPTLC and LC-MS studies / S. Bindu, K. B. Rameshkumar, B. Kumar et al. *Industrial Crops and Products*. 2014. Vol. 62. P. 430-443. <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.09.018>
- [15] Воллосович А. Г., Бутенко Р. Г. Культура ткани раувольфии змеиной как продуцент алкалоидов. *Культура изолированных органов, тканей и клеток растений*. Москва: Наука, 1970. С. 253-257.
- [16] Штаммы культуры тканей *Rauwolfia serpentina* Benth и их продуктивность / Н. Е. Воллосович, А. Г. Воллосович, Т. А. Ковалева, Р. Г. Бутенко. *Растительные ресурсы*. 1976. Т. 12, № 4. С. 578-583.
- [17] Stöckigt J., Pfitzner A., Firl J. Indole alkaloids from cell suspension cultures of *Rauwolfia serpentina* Benth. *Plant cell reports*. 1981. Vol. 1, Iss. 1. P. 36-39. <https://doi.org/10.1007/BF00267656>
- [18] Yamamoto O., Yamada Y. Production of reserpine, its optimization in cultured *Rauwolfia serpentina* Benth. cells. *Plant cell reports*. 1986. Vol. 5, Iss. 1. P. 50-53. <http://doi.org/10.1007/BF00269717>
- [19] Шелудько Ю. В. Отримання та фітохімічний аналіз трансгенної кореневої культури *Rauwolfia serpentina* як джерела нових індольних алкалоїдів : автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.20 / Інститут клітинної біології і генетичної інженерії. Київ, 2004. 21 с.
- [20] Agrobacterium rhizogenes-mediated transformed roots of *Rauwolfia serpentina* for reserpine biosynthesis / M. K. Goel, S. Goel, S. Banerjee et al. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*. 2010. Vol. 4. P. 8-14.

References

- [1] Srivastava, A., Tripathi, A. K., Pandey, R., Verma, R. K., Gupta M. M. (2006). Quantitative determination of reserpine, ajmaline and ajmalicine in *Rauwolfia serpentina* by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 44(9), 557-560. <http://doi.org/10.1093/chromsci/44.9.557>
- [2] Poonam, Agrawal S., Mishra, S. (2013). Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina*. *IOSR-Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 6(2), 73-78. <https://doi.org/10.9790/3008-0627378>
- [3] Lobay D. (2015). *Rauwolfia* in the Treatment of Hypertension. *Integrative medicine*, 14(3), 40-46.
- [4] Singh, M., Kaur, R., Rajput, R., & Mathur, G. (2017). Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina*. *International Journal of Green Pharmacy*, 11(3), 132-142. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1116>
- [5] Kumaria, R., Rath, B., Rani, A., & Bhatnagar, S. (2013). *Rauwolfia serpentina* L. Benth. ex Kurz.: phytochemical, pharmacological and therapeutic aspects. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 23(2), 348-355.
- [6] Shamon, S. D., & Perez, M. I. (2016). Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD007655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007655.pub3>
- [7] Cimolai, N., & Cimolai, T. (2011). Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity. *Journal of dietary supplements*, 8(4), 346-354. <https://doi.org/10.3109/19390211.2011.615806>

- [8] Von Poser, G., Andrade, H. H., da Silva, K. V., Henriques, A. T., & Henriques, J. A. (1990). Genotoxic, mutagenic and recombinogenic effects of rauwolfia alkaloids. *Mutation research*, 232(1), 37-43. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(90\)90107-f](https://doi.org/10.1016/0027-5107(90)90107-f)
- [9] Tarkowská D. (2020). A Fast and Reliable UHPLC-MS/MS-Based Method for Screening Selected Pharmacologically Significant Natural Plant Indole Alkaloids. *Molecules*, 25(14), 3274. <https://doi.org/10.3390/molecules25143274>
- [10] Kunakh, V. A. (2005). *Biotehnolohiia likarskykh roslyn. Henetychni ta fiziolohichno-biokhimichni osnovy* [Biotechnology of medicinal plants. Genetic, physiological and biochemical basis]. Kyiv: Logos. [in Ukrainian].
- [11] Kunakh, V. A. (2005). Twenty five years long stable biosynthesis of ajmaline by related hormone-independed *Rauwolfia serpentina* cell lines. *Euromedica-Hannover-2005 (16-17 Juni) International Congress and Exhibition*. Programm Abstracts. Hannover.
- [12] Mukherjee, E., Gantait, S., Kundu, S., Sarkar, S., & Bhattacharyya, S. (2019). Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects. *Applied microbiology and biotechnology*, 103(18), 7325-7354. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
- [13] Kunakh, V. A. (1996). Somaclonal Variation in *Rauwolfia*. In Y. P. S. Bajaj (eds.). *Somaclonal Variation in Crop Improvement II. Biotechnology in Agriculture and Forestry*. (Vol. 36, pp. 315-332). Springer. http://doi.org/10.1007/978-3-642-61081-3_22
- [14] Bindu, S., Rameshkumar, K. B., Kumar, B., Singh, A., & Anilkumar, C. (2014). Distribution of reserpine in rauwolfia species from India – HPTLC and LC-MS studies. *Industrial Crops and Products*, 62, 430-436. <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.09.018>
- [15] Vollosovich, A. G., & Butenko, R. G. (1970). Kul'tura tkani rauvol'fii zmeinoy kak produktsent alkaloidov [Tissue culture of *Rauwolfia serpentina* as a alkaloids producer]. In *Culture of isolated organs, tissues and cells of plants*. Moscow: Nauka. [in Russian].
- [16] Vollosovich, N. E., Vollosovich, A. G., Kovaleva, T. A., & Butenko, R. G. (1976). Shtammy kul'tury tkaney *Rauwolfia serpentina* Benth i ikh produktivnost' [Tissue culture strains of *Rauwolfia serpentina* Benth. and their productivity]. *Rastitel'nyye resursy*, 12(4), 578-583. [in Russian].
- [17] Stöckigt, J., Pfitzner, A., & Firl, J. (1981). Indole alkaloids from cell suspension cultures of *Rauwolfia serpentina* benth. *Plant cell reports*, 1(1), 36-39. <https://doi.org/10.1007/BF00267656>
- [18] Yamamoto, O., & Yamada, Y. (1986). Production of reserpine and its optimization in cultured *Rauwolfia serpentina* Benth. cells. *Plant cell reports*, 5(1), 50-53. <https://doi.org/10.1007/BF00269717>
- [19] Sheludko, Yu. V. (2004). *Otrymanniia ta fitokhimichniy analiz transhennoi korenevoi kultury Rauwolfia serpentina yak dzherela novykh indolnykh alkaloidiv* [Obtaining and phytochemical analysis of transgenic root culture of *Rauwolfia serpentina* as a source of new indole alkaloids] (Abstract PhD thesis). Institute of Cell Biology and Genetic Engineering, National Academy of Sciences of Ukraine. [in Ukrainian].
- [20] Goel, M., Goel, S., Banerjee, S., Shanker, K., & Kukreja, A. (2010). *Agrobacterium rhizogenes*-Mediated Transformed Roots of *Rauwolfia serpentina* for Reserpine Biosynthesis. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 4, 8-14.



Morphological rearrangement of the metabolic link of the microcirculatory bed of guinea pigs lungs after sensitization with ovalbumin

S. S. Popko 

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The reaction of the lung microvessels is an urgent issue of morphology and medicine in general, as well as one of the insufficiently investigated points in the study of morphological changes in chronic allergic diseases of the respiratory system.

The aim is to study the morphological changes in the vessels of the metabolic link of the microcirculation in the lungs of guinea pigs sensitized with ovalbumin.

Materials and methods. We have studied the lungs of 48 guinea pigs, using histological and morphometric methods, under conditions of experimental ovalbumin-induced allergic inflammation, simulated by three-time subcutaneous sensitization and subsequent 8-day intranasal inhalation of ovalbumin. To estimate the structural and functional state of capillaries, the inner diameter of the vessels was determined.

Results. A general regularity in the reactivity of the hemomicrocirculatory bed of guinea pig lungs in experimental ovalbumin-induced allergic inflammation was established, which consists in a significant structural and functional restructuring of the exchange vessels of the microcirculatory bed. Dysfunction of the capillaries endothelium is manifested by a change of vasodilatation to vasospasm, as evidenced by morphometric changes in the diameter of the capillaries lumen in the experimental groups, and an increase in the permeability of the capillaries wall, which is confirmed by edema and disorganization of the connective tissue component.

Conclusions. Allergic inflammation leads to structural and functional reorganization of the metabolic link of the hemomicrocirculatory bed of guinea pig lungs, which has a multidirectional staging character depending on the duration of the experiment and is a manifestation of a violation of the compensatory-adaptive processes of hemomicrocirculation. The most pronounced changes in the form of a decrease in the diameter of the lumen of the blood capillaries of the lungs of guinea pigs by 23 % compared to the control are observed during the late period of the development of the allergic inflammatory process.

Key words: capillary, microcirculation, experimental allergic inflammation, lung, ovalbumin, guinea pig.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 79–83

Морфологічна перебудова обмінної ланки мікроциркуляторного русла легень морських свинок після сенсibiliзації овальбуміном

С. С. Попко

Актуальною проблемою морфології та медицини, а також одним із недостатньо досліджених явищ у вивченні морфологічних змін під час хронічних алергічних захворювань дихальної системи залишається реакція мікросудин легень.

Мета роботи – вивчити морфологічні зміни судин обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла легень морських свинок, сенсibiliзованих овальбуміном.

Матеріали та методи. За допомогою гістологічного, морфометричного методів вивчили легені 48 самців морської свинки в умовах експериментального овальбумін-індукованого алергічного запалення, яке моделювали шляхом триразової підшкірної сенсibiliзації та наступної 8-денної інтраназальної інгаляції овальбуміном. Для визначення структурної та функціональної перебудови кровоносних капілярів установлювали величину внутрішнього діаметра судин.

Результати. Встановили загальну закономірність реактивності мікроциркуляторного русла легень морських свинок при експериментальному овальбумін-індукованому алергічному запаленні, що полягає в суттєвій структурно-функціональній перебудові судин обмінної ланки мікроциркуляторного русла легень морської свинки. Так, виявили ознаки дисфункції ендотелію кровоносних капілярів: зміну дилатації судин на стійкий спазм, про що свідчили морфометричні зміни діаметра просвіту капілярів в експериментальних групах, а також збільшення проникності судинної стінки, що підтверджують набряк і дезорганізація сполучнотканинного компонента і строми.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226851>

UDC 611.24.018:615.31:547.962.3].08

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226851](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226851)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 79–83

Key words: capillary, microcirculation, experimental allergic inflammation, lung, ovalbumin, guinea pig.

*E-mail: kluchkosv@gmail.com

Received: 03.11.2020 // Revised: 20.11.2020 // Accepted: 25.11.2020

Висновки. Алергічне запалення призводить до структурної та функціональної реорганізації обмінної ланки мікроциркуляторного русла легень морських свинок, що має різноспрямований стадійний характер залежно від тривалості експерименту та є проявом порушення компенсаторно-адаптаційних процесів гемомікроциркуляції. Найбільше виражені зміни, а саме зменшення діаметра просвіту кровоносних капілярів легень морських свинок на 23 % порівняно з контролем виявили протягом пізнього періоду розвитку алергічного запального процесу.

Ключові слова: кровоносний капіляр, мікроциркуляція, експериментальне алергічне запалення, легень, овальбумін, морська свинка.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 79–83

Морфологическая перестройка обменного звена микроциркуляторного русла лёгких морских свинок после сенсibilизации овальбумином

С. С. Попко

Актуальной проблемой морфологии и медицины, а также одним из недостаточно исследованных явлений в изучении морфологических изменений при хронических аллергических заболеваниях дыхательной системы остается реакция микрососудов легких.

Цель работы – изучить морфологические изменения сосудов обменного звена микроциркуляторного русла легких морских свинок, сенсibilизированных овальбумином.

Материалы и методы. С помощью гистологического, морфометрического методов изучили легкие 48 самцов морской свинки в условиях экспериментального овальбумин-индуцированного аллергического воспаления, которое моделировали путем трехкратной подкожной сенсibilизации и последующей 8-дневной интраназальной ингаляции овальбумином. Для определения структурной и функциональной перестройки кровоносных капилляров определяли величину внутреннего диаметра сосудов.

Результаты. Установлена общая закономерность реактивности гемомікроциркуляторного русла легких морских свинок при экспериментальном овальбумин-индуцированном аллергическом воспалении, заключающаяся в существенной структурно-функциональной перестройке сосудов обменного звена микроциркуляторного русла легких морской свинки. Так, обнаружены признаки дисфункции эндотелия кровоносных капилляров: изменение дилатации сосудов на стойкий спазм, о чем свидетельствуют морфометрические изменения диаметра просвета капилляров в экспериментальных группах, а также увеличение проницаемости сосудистой стенки, что подтверждают отек и дезорганизация соединительнотканного компонента стромы.

Выводы. Аллергическое воспаление приводит к структурной и функциональной реорганизации обменного звена гемомікроциркуляторного русла легких морских свинок, которая носит разнонаправленный стадийный характер в зависимости от продолжительности эксперимента и является проявлением нарушения компенсаторно-адаптационных процессов гемомікроциркуляції. Наиболее выраженные изменения в виде уменьшения диаметра просвета кровоносных капилляров легких морских свинок на 23 % по сравнению с контролем отмечены в течение позднего периода развития аллергического воспалительного процесса.

Ключевые слова: кровоносный капилляр, микроциркуляция, экспериментальное аллергическое воспаление, легкое, овальбумин, морская свинка.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 79–83

In recent years, there has been an increase in the number of chronic respiratory allergic diseases which is a significant medical and social problem [1]. One of the insufficiently researched issues in the study of morphological changes in chronic respiratory allergic diseases is the reaction of pulmonary microvessels [2,3]. The metabolic link of the microcirculatory bed of lungs, located on the border between circulating blood and lung tissue, is one of the largest functionally active systems of the studied organ. The participation of blood capillaries in gas exchange, regulation of homeostatic and metabolic processes, and intercellular interactions, ensures the transport of gases, secretion of trophic and regulatory substances in normal conditions and during functional rearrangement aimed at adapting to damaging factors action at allergic inflammation [4]. Numerous studies have been devoted to the research of the processes of adaptive restructuring microvessels walls in human and animal lungs under the influence of various factors on the body [5–7]. However, structural rearrangement of microcirculatory bed of the lungs in allergic inflammation is still the subject of scientific discussions.

Aim

To study the morphological changes in the vessels of the metabolic link of the microcirculatory bed in the lungs of guinea pigs sensitized with ovalbumin.

Materials and methods

The object of the experimental study was lungs, removed from 48 sexually mature male guinea pigs weighing 450–600 g, which were kept in standard conditions of Zaporizhzhia State Medical University vivarium. All manipulations were carried out in compliance with the basic principles of work with experimental animals in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the General Ethical Principles for Animal Experiments adopted by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001), the Law of Ukraine “On the protection of animals from cruelty” (from 21.02.2006).

Allergic airway inflammation was induced with subcutaneous sensitization and followed challenging with intranasal in-

halation with ovalbumin (OVA) (Sigma Aldrich, USA). Guinea pigs were actively sensitized with ovalbumin (0.5 mg/mL) with alum (10 mg/mL in saline) as an adjuvant (AlumVax Hydroxide vaccine adjuvant, OZ Biosciences France) subcutaneously injected into the interscapular region on days 0, 7 and 14. From days 21 to 28 of the experiment, guinea pigs were challenged for 15 min with inhalation of either OVA (10 mg/mL in saline) via a nebulizer (Little Doctor International, Singapore, LD-211C) attached to a plastic box. The animals were divided into 6 groups (8 animals in each). The first four groups are animals sensitized and aeroallergenic to OVA, withdrawn from the experiment, respectively, on the 23rd, 30th, 36th and 44th days after the start; group 5 is control group, where the animals received injections and were challenged with saline only; group 6 is intact one. For the purpose of rational presentation of the obtained data and their interpretation, we conditionally distinguish the early (23rd, 30th days of the experiment) and late (36th and 44th days after the start of the experiment) periods of the development of allergic inflammatory process in the lungs.

The animals were withdrawn from the experiment with an overdose of thiopental anesthesia (50 mg/kg) according to the established terms (23rd, 30th, 36th and 44th days of the experiment). Histological sections were stained with hematoxylin-eosin. Impregnation by silver was carried out according to the Laidlaw method to identify reticular and elastic fibers, and with Mason staining to assess the organization of collagen fibers. The sections were viewed and photographed with a compound binocular light microscope (Primo Star, Zeiss, Germany). The inner diameter of the blood capillaries was determined.

The research results were processed with modern statistical methods of analysis on a personal computer using the standard software package Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) and Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JP-Z804I382130ARCN10-J). While testing the hypothesis about the normal distribution of the studied parameters, we used the Shapiro–Wilk test and the Kolmogorov–Smirnov test of consistency. We used the Kolmogorov–Smirnov homogeneity criterion testing the hypothesis that two independent samples belong to the same distribution law. The arithmetic means (M) and standard errors of the mean ($\pm m$) were calculated. The statistical significance of intergroup differences according to the data obtained was established using the parametric Student's t-test (P^*) and the nonparametric U-Whitney–Mann test (P^{**}). The obtained indicators were compared between the median and interquartile range Me (Q1; Q3). Differences between the compared values at the level of 95 % ($P < 0.05$) were considered statistically significant.

Results

Histological analysis of microcirculatory bed of guinea pigs' lungs revealed the following components: arterioles and precapillaries demonstrated a resistive link, capillaries – an exchange link, postcapillary and muscle venules – a capacitive link. In animals of the intact group, capillaries of

the microcirculatory bed of lungs are thin-walled vessels of a continuous type with an average lumen diameter of $6.91 \pm 0.06 \mu\text{m}$, their wall consists of a continuous thin endothelium with a thickness of 0.1–0.2 μm and flattened pericytes.

The development of experimental ovalbumin-induced allergic inflammation in guinea pigs' lungs leads to structural and functional rearrangement of the lung microcirculatory bed, including its metabolic link. Histological examination revealed a regular sequence of morphological disorders manifestations in the system of lung microcirculation. It varies from the sludge phenomenon of erythrocytes and stasis of blood cells in the early period to hemorrhages and plasmorrhages of varying severity, accompanied by stromal connective tissue disintegration in the late period of development of experimental ovalbumin-induced allergic inflammation (*Fig. 1*).

Morphological changes in the structure of blood capillaries of pulmonary microcirculatory bed, identified at the light-optical level, have their own quantitative morphometric characteristics.

There were no statistically significant differences between the indices of the diameter of blood capillaries lumen in the animals of the intact and control groups ($P^* > 0.05$); this indicates that the procedure itself does not affect the changes in the morphometric parameters of the metabolic link of the microcirculatory bed of guinea pigs' lungs. There is a tendency for the blood capillaries lumen to increase in the diameter after sensitization and challenge with ovalbumin in the early period of development of experimental ovalbumin-induced allergic inflammation in the lungs. A statistically significant decrease in the diameter of the blood capillaries lumen, in comparison with the control group, is observed during the late period of development of allergic inflammation from the 36th day of observation (*Fig. 2*).

The average diameter of the blood capillaries lumen is $8.44 \pm 0.14 \mu\text{m}$ in the first experimental group on the 23rd day of observation, which is 6 % more than in the control group. Vasodilation is also preserved on the 30th day of observation in the second experimental group, where the average diameter of the blood capillaries lumen was $8.7 \pm 0.08 \mu\text{m}$, which was 9 % more than in the control group. In the late period of the development of allergic inflammation in guinea pigs' lungs, a statistically significant decrease in the diameter of the blood capillaries lumen by 7 % compared to the control was observed in the third experimental group on the 36th day of observation – $7.41 \pm 0.14 \mu\text{m}$ (*Fig. 2*). The tendency to a decrease in the parameters of the diameter the blood capillaries lumen persisted on the 44th day of observation in the fourth experimental group and was $6.15 \pm 0.15 \mu\text{m}$, which is 23 % less than in the control group ($P^{**} < 0.05$).

Discussion

Sensitization and challenge with intranasal inhalation with ovalbumin leads to a significant structural and functional restructuring of the metabolic link of the microcirculatory bed of guinea pigs' lungs. It is manifested with endothelial dysfunction of blood capillaries, consisting in changes from

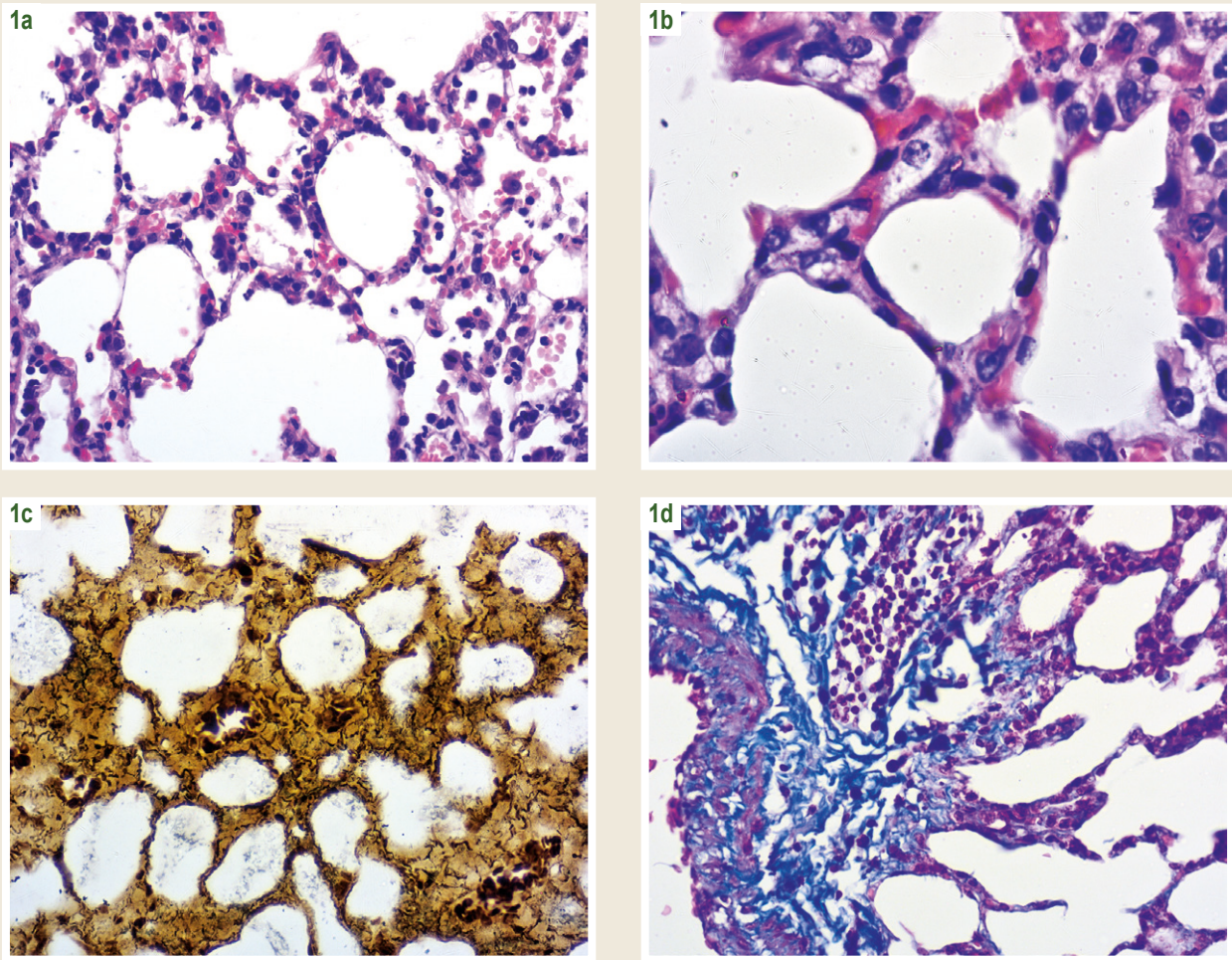


Fig. 1. Microscopic changes in the microcirculatory bed of guinea pigs' lungs after sensitization and challenge with ovalbumin on the 23rd (**1a**), 30th (**1b**), 36th (**1c**, **1d**) days after the start of experiment. **1a**, **1b**: vasodilation, plethora, hemorrhages, sludge-phenomenon of erythrocytes of capillaries of interalveolar septa; **1c**, **1d**: edema and disorganization of the fibrous elements of the connective tissue, surrounded microvessels. Staining: **1a**, **1b** – G. and E.; **1c** – Impregnation by silver according to Laidlaw; **1d** – Mason staining. $\times 400$, **1b** – $\times 1000$.

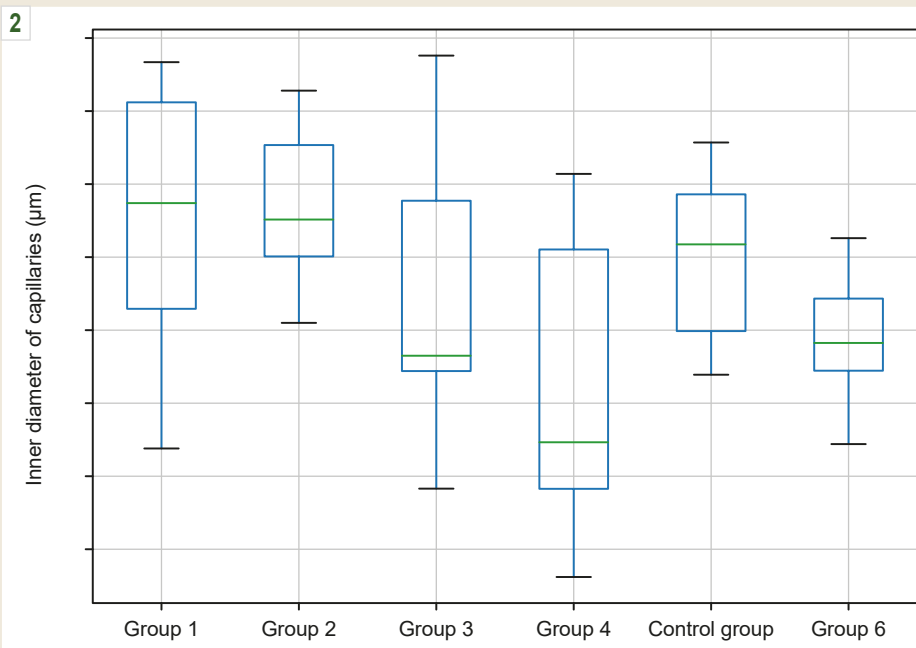


Fig. 2. Morphometric parameters of the blood capillaries of the microcirculatory bed of guinea pigs' lungs after sensitization with ovalbumin.

*: $P < 0.05$ (Student's t-test);
 **: $P < 0.05$ (Whitney–Mann U-test) comparing to the control group. Me (Q1; Q3).
 $M \pm m$ ($n = 8$).

vasodilatation in the early period of allergic inflammation to persistent spasm in the late period of inflammation. It is confirmed by morphometric changes in the diameter of the capillaries lumen in the experimental groups. Another change is increased permeability of the vascular wall, as evidenced by edema and disorganization of the stromal connective tissue component. A similar trend is observed in scientific research by other authors [8,9]. The degree of reaction of the microcirculatory bed vessels in the organs determines the dynamics of interstitial interaction during compensatory-adaptive and pathological processes. Adaptive changes in the microvessels of various organs are variable and staged, associated with phylo- and ontogenetic features and are manifested by regular compensatory reactions.

Allergic inflammation develops in guinea pigs' lungs as a result of sensitization and challenge with ovalbumin. The mechanism of inflammation is a cascade of processes involving a wide variety of cells, cytokines and mediators, whose interaction forms the characteristic inflammatory process and rearrangement of microvessels and bronchi [10]. The vascular factor plays an important role in the development of the allergic process in the lungs. Endothelial cells express P-selectin, E-selectin, Sox17, intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1) and blood cell adhesion molecules (VCAM-1) [11]. On the other hand, the components of the vascular wall (endothelium, smooth myocytes, fibroblasts) are targets for neuroendocrine [12] and immune factors [10] of the development of allergic process in the lungs.

Conclusions

1. Experimental ovalbumin-induced allergic inflammation leads to structural and functional reorganization of the exchange link of the microcirculatory bed of guinea pigs' lungs. It has multidirectional and staged nature, depending on the duration of the experiment and is a manifestation of a violation of the compensatory-adaptive processes of microcirculation.

2. The most pronounced changes such as a decrease in the diameter of the blood capillaries lumen of guinea pigs' lungs by 23 % compared to the control are observed during the late period of the development of the allergic inflammatory process.

Prospects for further research. We are going to study ultramicroscopical and immunohistochemical changes in microvessels of the lungs of guinea pigs with allergic inflammation.

Funding

This research is a part of the research work of Zaporizhzhia State Medical University "Immunomorphological characteristics of internal organs under the influence of endo and exogenous factors on the body", state registration № 0118U004250.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Popko S. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5533-4556](https://orcid.org/0000-0002-5533-4556)

Відомості про автора:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Hrebniak, M. P., & Fedorchenko, R. A. (2019). Influence of industrial atmospheric pollution on the development of pathology of respiratory organs. *Pathologia*, 16(1), 81-86. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166314>
- [2] Lu, S., Li, H., Gao, R., Gao, X., Xu, F., Wang, Q., Lu, G., Xia, D., & Zhou, J. (2015). IL-17A, But Not IL-17F, Is indispensable for airway vascular remodeling induced by exaggerated Th17 cell responses in prolonged ovalbumin-challenged mice. *The Journal of Immunology*, 194(8), 3557-3566. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400829>
- [3] Hnatjuk, M. S., & Tatarchuk, L. V. (2018). Morphometric analysis remodeling vessels hemomicrocirculatory bed of jejunum at resections of liver. *Reports of Morphology*, 24(1), 16-20. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24\(1\)-03](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24(1)-03)
- [4] Reichard, A., & Asosingh, K. (2019). Endothelial Cells in Asthma. In C. Pereira (Ed.), *Asthma – Biological Evidences*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/asthma-biological-evidences/endothelial-cells-in-asthma>
- [5] Pronina, O. M., Koptev, M. M., Bilash, S. M., & Yeroshenko, G. A. (2018). Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. *World of Medicine and Biology*, (1), 153-157.
- [6] Herasymuk, I. E., & Vatsyk, M. O. (2019). Features of remodeling of blood vessels of rat lungs in applying different methods of fluid resuscitation after general dehydration. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*, (1, Part 2), 272-276. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-272-276>
- [7] Cai, Z., Liu, J., Bian, H., & Cai, J. (2019). Albigflorin alleviates ovalbumin (OVA)-induced pulmonary inflammation in asthmatic mice. *American journal of translational research*, 11(12), 7300-7309.
- [8] Zemmouri, H., Sekiou, O., Ammar, S., El Feki, A., Bouaziz, M., Messarah, M., & Boumendjel, A. (2017). Urtica dioica attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1561-1568. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1310905>
- [9] Antwi, A. O., Obiri, D. D., & Osafo, N. (2017). Stigmasterol modulates allergic airway inflammation in guinea pig model of ovalbumin-induced asthma. *Mediators of Inflammation*, 2017, 2953930. <https://doi.org/10.1155/2017/2953930>
- [10] Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2014). The immunology of asthma. *Nature Immunology*, 16(1), 45-56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>
- [11] Ha, E. H., Choi, J.-P., Kwon, H.-S., Park, H. J., Lah, S. J., Moon, K.-A., Lee, S.-H., Kim, I., & Cho, Y. S. (2019). Endothelial Sox17 promotes allergic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(2), 561-573. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.02.034>
- [12] Popko, S. S., Yevtushenko, V. M., & Syrtsov, V. K. (2020). Influence of pulmonary neuroendocrine cells on lung homeostasis. *Zaporozhye Medical Journal*, 22(4), 568-575. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208411>



Clinically significant subjective features of highly qualified athletes with different types of cardiac rhythm regulation

O. V. Guzii^{ID}*^{1,A,B,C,D,F}, A. V. Mahlovanyi^{ID}^{2,A,E,F}, V. M. Trach^{ID}^{1,A,E,F}

¹Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Boberskyj, Ukraine, ²Danylo Halytsky Lviv National Medical 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

The aim of the study is to identify the characteristic subjective features of highly qualified athletes with different types of cardiac rhythm regulation.

Materials and methods. 202 highly qualified male athletes aged 22.6 ± 2.8 years and engaged in acyclic sports were examined. According to the designed survey protocol, all athletes were interviewed using a specifically designed questionnaire, which included 4 questions pools, each of them characterized certain components of athletes' subjective assessment of their condition and attitude to it during the previous week, as well as studies using spiroarteriocardiography (SACR).

Results. The SACR study allowed to divide athletes, taking into account heart rate variability (HRV) parameters, into 4 groups according to the types of their cardiac rhythm regulation. Subjective signs that might have clinical significance in the development of cardiovascular overexertion were uncomfortable sensations in the heart, feeling of interruption in the heart work, perspiration at rest, headache after sleep, perspiration at low loads, feeling of fatigue after sleep and night perspiration. Uncomfortable sensations in the heart occurred frequently in 1 % of cases and periodically in 15.3 % of cases, and feeling of interruption in the heart work occurred frequently in 0.5 % of cases and periodically in 14.9 % of cases. These indications were typical of people with cardiac rhythm regulations type I and II. In type III the least number of clinically significant features was noted. In type IV the number of significant features was less than in types I and II; however, this is nonsignificant. Probable differences in the features of perspiration at rest were noticed in athletes with type IV in comparison with type III.

Conclusions. Subjective indications can be employed to verify the regulatory features of the cardiovascular system, which are associated with the centralization of effects. Questionnaires can be useful in differentiating states of overexertion according to parasympathetic type and a state of high training level in type IV cardiac rhythm regulation.

Key words: data collection, medical history taking, heart rate, athlete.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), C. 84–92

Клінічно значущі суб'єктивні ознаки висококваліфікованих спортсменів із різними типами регуляції серцевого ритму

О. В. Гузій, А. В. Магльований, В. М. Трач

Мета роботи – визначити характерні суб'єктивні ознаки висококваліфікованих спортсменів із різними типами регуляції серцевого ритму.

Матеріали та методи. Обстежили 202 висококваліфікованих спортсменів чоловічої статі віком $22,6 \pm 2,8$ року, які займаються ациклічними видами спорту. Усіх спортсменів згідно з протоколом обстеження опитали, використовуючи анкету, яку розробили. Опитувальник складається з 4 блоків запитань, кожен із них характеризував певні складові суб'єктивного оцінювання власного стану та ставлення до нього протягом попереднього тижня. Крім того, всім обстеженим виконали спіроартеріокардіоритмографію (САКР).

Результати. САКР дослідження дало можливість диференціювати спортсменів з урахуванням параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) на 4 групи за типами регуляції серцевого ритму. Суб'єктивні ознаки, які можуть мати клінічне значення у разі розвитку перенапружень серцево-судинної системи: неприємні відчуття в ділянці серця, відчуття перебоїв у роботі серця, пітливість у стані спокою, головний біль після сну, пітливість під час незначних навантажень, наявність відчуття втоми після сну та пітливість у нічний період. Часті неприємні відчуття в ділянці серця відзначили 1 % респондентів, періодичні – 15,3 %; часте відчуття перебоїв у роботі серця – 0,5 % опитаних, періодичне – 14,9 %. Ці ознаки характерні для I та II типів регуляції серцевого ритму. При III типі виявили найменшу кількість клінічно значущих ознак. При IV типі кількість значущих ознак була меншою, ніж при I та II типах, але невірогідно. Вірогідними у спортсменів із IV типом, порівнюючи зі спортсменами з III типом, були відмінності за ознакою пітливості у спокої.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226852>

UDC 796.015.6:612.172

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226852](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226852)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 84–92

Key words: data collection, medical history taking, heart rate, athlete.

*E-mail: o.guzij@gmail.com

Received: 12.10.2020 // Revised: 19.11.2020 // Accepted: 27.11.2020

Висновки. За суб'єктивними ознаками можна визначити регуляторні особливості серцево-судинної системи, що пов'язані з централізацією впливів. Анкетування може бути корисним для диференціації станів перенапруження за парасимпатичним типом та станом високої тренуваності при IV типі регуляції серцевого ритму.

Ключові слова: збір даних, збір анамнезу, серцевий ритм, спортсмени.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). 84–92

Клинически значимые субъективные признаки высококвалифицированных спортсменов с различными типами регуляции сердечного ритма

О. В. Гузий, А. В. Маглёванный, В. М. Трач

Цель работы – определить характерные субъективные признаки высококвалифицированных спортсменов с различными типами регуляции сердечного ритма.

Материалы и методы. Обследовали 202 высококвалифицированных спортсменов мужского пола в возрасте $22,6 \pm 2,8$ года, которые занимаются ациклическими видами спорта. Все спортсмены согласно протоколу обследования прошли опрос с использованием разработанной нами анкеты, которая была сформирована из 4 блоков вопросов, каждый из них характеризовал определенные составляющие субъективной оценки собственного состояния и отношение к нему в течение предыдущей недели. Кроме того, всем обследованным проведена спиреоартериокардиограмма (САКР).

Результаты. САКР-исследование позволило дифференцировать спортсменов с учетом параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) на 4 группы по типам регуляции сердечного ритма. Субъективные признаки, которые могут иметь клиническое значение при развитии перенапряжений сердечно-сосудистой системы: неприятные ощущения в области сердца, ощущение перебоев в работе сердца, потливость в состоянии покоя, головная боль после сна, потливость при незначительных нагрузках, наличие ощущения усталости после сна и потливость в ночное время. Частые неприятные ощущения в области сердца отметили 1 % респондентов, периодически – 15,3 %; частое ощущение перебоев в работе сердца – 0,5 % обследованных, периодически – 14,9 %. Эти признаки характерны для I и II типов регуляции сердечного ритма. При III типе отмечено наименьшее количество клинически значимых признаков. При IV типе количество значимых признаков было меньше, чем при I и II типах, но недостоверно. Достоверными у спортсменов с IV типом в сравнении со спортсменами с III типом были отличия по признаку потливости в покое.

Выводы. По субъективным признакам можно определить регуляторные особенности сердечно-сосудистой системы, связанные с централизацией влияний. Анкетирование может быть полезным при дифференциации состояний перенапряжения по парасимпатическому типу и состоянием высокой тренированности при IV типе регуляции сердечного ритма.

Ключевые слова: сбор данных, сбор анамнеза, сердечный ритм, спортсмены.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 84–92

The problem of routine monitoring of athletes is related to the individual assessment of the effect of training and competitive loads, as well as recovery after them [1–4]. It is important to consider not only objective but also subjective features that would allow to standardize a comprehensive assessment of athletes' condition [1–3,5,6].

At the level of determining the physiological parameters that reflect the body's response to exercise, according to changes in energy supply [7–9], in cardiovascular [1–14], respiratory [15,16], sensorimotor systems [17–19], in metabolic processes [20–22], accompanied by changes in the immune response [20], endocrine regulation [23], methods of determining the subjective assessment of load perception, as well as psychophysical changes in the athlete's body are essential [24–26]. Some authors emphasize certain advantages of their use in the training process [27].

In recent years, a significant number of questionnaires and their modifications, providing a meticulous assessment of the effect of sports, as well as external factors on the recovery of an athlete, have appeared [6,28]. Their use in determining or regulating non-functional overstrain has been tested [29–33].

Within microcycles, it is proposed to use the Acute Recovery and Stress Quick (ARSQ), which has 8 scales for assessing physical, mental, emotional and general recovery, as well as stress [29,30]. A short version (SRSS) is also used; it is suitable for multiple measurements at short intervals, for example, in

experimental conditions to evaluate recovery strategies [31], as well as in long-term monitoring [32]. The developers emphasize that the effectiveness of questionnaires depends on the responsibility and diligence of athletes, so it is important to ensure the confidentiality, proper use and estimation of data provided by athletes [34,35]. When examining a large number of athletes, the survey allows to quickly and economically collect data on their condition, especially after intense training or competition. This helps develop and adjust individual training schemes, taking into account the characteristics of the sport, as well as the psychophysiological state of athletes after competitions or training. At the same time, it is emphasized that survey data will be the most informative in combination with possible physiological research methods [6,36,37].

The method of spiroarteriocardiorhythmography (SACR) [38] has been tested by us in numerous field studies of athletes [39–42]. This allowed us to use the mentioned method in a comprehensive monitoring survey of athletes during the pre-competition period of the annual training cycle in combination with questionnaires.

Aim

The purpose of the work is to identify typical subjective characteristics of highly qualified athletes with different types of cardiac rhythm regulation.

Table 1. Criteria for determining the types of cardiac rhythm regulation according to N. I. Shlyk

Type of regulation	Group	Criteria	
		SI, conventional units	VLF, ms ²
Predominance of central regulation	I	>100	>240
	II	>100	<240
Predominance of autonomous regulation	III	25–100	>240
	IV	<25	VLF>500, TP>8000–10000

Materials and methods

Using spiroarteriocardiorhythmography (SACR), 202 highly qualified male athletes aged 22.6 ± 2.8 years and engaged in acyclic sports, namely various martial arts (karate, taekwondo, kickboxing, boxing, judo, sambo, wrestling) and sport games (water polo, football), were examined. Their experience of sports training was 10.3 ± 3.1 years. All studies were conducted in the pre-competition period. The SACR study was performed in the morning, on an empty stomach, in a sitting position. Registration lasted for 2 minutes. Before SACR study, questionnaires, morphometric examinations, and standard methods of measuring arterial systolic (SPB) and diastolic pressure (DPB) were performed [43].

According to the developed survey protocol, all athletes were interviewed using a specifically designed questionnaire, which included 4 questions pools. Each of them characterized certain components of athletes' subjective estimation of their own condition and attitude to it during the previous week. Each question was evaluated on a three-point scale, which provided an opportunity to characterize various features as non-occurring (scoring "0" points), occurring periodically (scoring "1" point) or often (scoring "2" points).

The first pool included questions that characterized the subjective signs of the general condition of an athlete at the time of the examination: psycho-emotional state, appetite, body weight dynamics, the presence of cardiovascular system complaints, headache, sweating and more. The second pool included questions related to characteristics and sensations during and after sleep, such as falling asleep, dreaming, waking up, the presence of fatigue after waking up, sweating in sleep, and so on. The third pool included questions related to sensations and manifestations during training loads. The fourth pool of questions was formed to understand the attitude of athletes to the recovery procedures used in the training process. However, the analysis of the results of the latter was not conducted in this study.

The type of autonomous regulation of the cardiac rhythm of athletes was determined according to the approach proposed by N. I. Shlyk [44,45], which grounds the classification of HRV on the data with the definition of TP (ms²), SI (c. u.) and VLF (ms²). There are 4 Types of autonomic regulation of cardiac rhythm: Type I shows moderate stress, Type II shows a decrease in the functional state of regulatory systems, the development of fatigue, Type III shows the optimal state of regulation, Type IV shows overstrain of autonomic regulation, or high fitness.

The principles of types classification, taking into account the above mentioned criteria, are presented in *Table 1*.

Statistical analysis of the physiological study results was performed to determine the differences between the groups using Mann–Whitney test. Subjective parameters were analyzed using the percentile method.

Results

According to the survey of athletes, the information on the peculiarities of classes and recreation organization in the pre-competition period was provided. It was related to the number of trainings (per week) – 6.0 ± 2.2 , the average duration of one training (min.) – 121.0 ± 24.0 , the average duration of training (min. per week) – 726 ± 314 and the average duration of sleep (hours) – 7.8 ± 1.1 .

Analyzing the survey data in the whole group of athletes (*Table 2*), we will focus on the questions of each pool. According to the answers to the question about the general condition, it should be noted that in the vast majority of athletes, negative symptoms associated with discomfort in the heart, a feeling of heart failure, sweating at rest are not frequent, but occur periodically in 13.9–15.8 % of cases. Very rarely (up to 5 %) athletes report loss of appetite, variability in body weight, headache, and persistent reluctance to train. Feelings of lethargy, apathy, lack of vigor are within the expected range (5.0–5.9 %), while 8.9 % of athletes report frequent irritability and 12.9 % of them report increased excitability. Periodically, the above symptoms are observed between 21.8 % (for loss of appetite) and 57.9 % (for a feeling of increased excitability). The exception is the question on the feeling of reduced efficiency, which appears periodically in 72.8 % of cases. And only 11.4 % of athletes report it as frequent.

Analyzing the answers to the questions pool "Sleep", it should be noted that frequent sleep disorders in the studied group of athletes are quite rare (up to 5 %). However, a number of athletes (7.9 %) often report the presence of shallow sleep, and a certain number (5 %) often have a feeling of fatigue after sleep. This sign is most often defined by athletes as recurrent (48.5 % of cases). Slightly less often (35.6 % of cases), athletes notice periodically occurring poor sleep. All other subjective signs of recurrent sleep disorders occur in 10.0 % to 25.0 % of cases, which can be considered as expected. Among the characteristics of this question pool, there are the answers about poor sleep, the presence of a feeling of fatigue after sleep, as well as shallow sleep.

Table 2. The distribution of answers to the questionnaire by pools and their average scores in the studied group of athletes, n (%)

Question pools	no (0)	periodically (1)	often (2)
Question pool 1: "General condition"			
Impaired appetite	151 (74.8)	44 (21.8)	7 (3.5)
Weight loss	116 (57.4)	81 (40.1)	5 (2.5)
Headache regardless of external conditions	155 (76.7)	44 (21.8)	3 (1.5)
Unpleasant sensations in the heart	169 (83.7)	31 (15.3)	2 (1.0)
Feeling of heart failure	171 (84.7)	30 (14.9)	1 (0.5)
Feeling of reduced efficiency	32 (15.8)	147 (72.8)	23 (11.4)
Feeling vigor	115 (56.9)	75 (37.1)	12 (5.9)
Feeling of increased excitability	59 (29.2)	117 (57.9)	26 (12.9)
Irritability	78 (38.6)	106 (52.5)	18 (8.9)
Feelings of lethargy	80 (39.6)	111 (55.0)	11 (5.4)
Apathy, mood swings	120 (59.4)	69 (34.2)	13 (6.4)
Persistent reluctance to train	146 (72.3)	47 (23.3)	9 (4.5)
Sweating at rest	163 (80.7)	30 (14.9)	9 (4.5)
Question pool 2: "Sleep"			
Perspiration at night	160 (79.2)	39 (19.3)	3 (1.5)
Poor sleep	124 (61.4)	72 (35.6)	6 (3.0)
Shallow sleep	149 (73.8)	37 (18.3)	16 (7.9)
Terrible dreams / Nightmares	174 (86.1)	22 (10.9)	6 (3.0)
Frequent waking up	146 (72.3)	50 (24.8)	6 (3.0)
Feeling of fatigue after sleep	94 (46.5)	98 (48.5)	10 (5.0)
Headache after sleep	179 (88.6)	18 (8.9)	5 (2.5)
Question pool 3: "Training"			
Intense sweating during exercise	64 (31.7)	82 (40.6)	56 (27.7)
Sweating at low loads	68 (33.7)	103 (51.0)	31 (15.3)
High efficiency	134 (66.3)	57 (28.2)	11 (5.4)
Feeling of heaviness in working muscles	52 (26.0)	130 (65.0)	18 (9.0)
Lack of feeling of ease at walking	84 (41.6)	76 (37.6)	42 (20.8)
Feeling of fatigue of the day after training	72 (35.6)	116 (57.4)	14 (6.9)
Slow entry into work	118 (58.4)	64 (31.7)	20 (9.9)
Feeling of heaviness during training	62 (30.7)	126 (62.4)	14 (6.9)
Fear of performing complex exercises	150 (74.3)	37 (18.3)	15 (7.4)

Most of the subjective feelings of athletes are related to training, which is quite expected. Among the signs that may have a functional burden, there are intense perspiration during exercise (27.7 % – frequent, 40.6 % – periodic), sweating at low loads (15.3 % – frequent, 51.0 % – periodic). Other signs are usual for fitness trainings; however, they can have

diagnostic value when the frequency of their occurrence is increased: feeling of heaviness in working muscles (9.0 % of cases), lack of feeling of ease at walking (20.8 % of cases), feeling of fatigue for the rest of the day after training (6.9 % of cases), as well as a feeling of heaviness during training (6.9 % of cases).

Certainly, an increase in the frequency of the above mentioned symptoms may indicate the development of overstrain of the cardiovascular system and musculoskeletal system, as well as overtraining of athletes.

Examination of athletes using SACR allowed to differentiate them (taking into account the parameters of HRV) into 4 groups according to the types of cardiac rhythm regulation. *Table 3* shows their distribution and average data that indicate their clear verification.

Characterizing athletes with different types of regulation, attention should be paid to morphometric and routine integrated indicators (*Table 4*), which differ significantly in Type IV. They show significantly lower body mass index (BMI, $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$), chest circumference (cm) and higher vital index (VI, $\text{kg}\cdot\text{ml}^{-1}$), compared with other athletes. A similar difference is shown by the integral parameters of autonomic tone (vegetative index), economization of the cardiovascular system (Robinson index) and physical performance (according to the level of functional state (LFS) by Pirogova). Athletes of Type III (optimal) regulation considerably differ from athletes belonging to Type I and II according to the mentioned integral parameters. However, they do not differ significantly in morphometric parameters. At the same time, morphometric and standard integrated indicators of athletes with Type I and II regulation are generally similar.

An important component of determining the functional overstrain is the characterization of the subjective characteristics of the athlete, which can be combined with the development of such states. A significant number of publications in this regard show a fairly high efficiency in assessing the current state of the athlete [46].

Taking into account the aim of the work, related to the assessment of subjective symptoms in athletes with different types of cardiac rhythm regulation, we analyzed the answers to questions that may have clinical significance (*Table 5*).

The presented data demonstrate that each of the types of regulatory cardiac rhythm is accompanied by a number of subjective features that may have clinical significance. The least number of such manifestations are observed in Type III, the most – in Type II. Comparing the data of registration of subjective traits in athletes with different types of regulation, it should be noted that this study surveyed athletes in the pre-competition period of the training process, which did not allow us to track the dynamics of changes in cardiac rhythm regulation in individual athletes. However, the simultaneity and combination of testing allowed to more fully characterize the conditions that develop in athletes under the influence of physical activity.

First of all, the subjective characteristics of athletes, which are rare in the studied group, deserve attention. Unpleasant sensations in the heart and sensations of interruptions are quite

Table 3. Average values of HRV indicators, which were the basis for the differentiation of athletes by types of cardiac rhythm regulation

Type of regulation	n	TP, ms ²	VLF, ms ²	SI, c.u.
I type	42	2490 (1632; 3844)	610 (331; 1406)	143.4 (122.9; 214.5)
II type	28	1475 (1163; 2314)	161 (144; 188)	222.1 (150.8; 282.8)
III type	88	5686 (4186; 12679)	770 (471; 1600)	57.7 (38.5; 70.3)
IV type	44	18540 (12645; 26392)	1490 (992; 2061)	17.4 (13.3; 19.9)

Table 4. Comparative characteristics of morphometric and routine parameters of athletes with different types of cardiac rhythm regulation, M (Q1; Q3)

Indicators	I type	II type	III type	IV type
Body mass, kg	75.0 (62.0; 84.0)	75.0 (70.0; 87.0)	73.0 (64.0; 79.5)	70.7 (58.5; 82.5)
Body length, cm	181 (169; 188)	181 (172; 190)	175 (170; 186)	175 (170; 185)
BMI, kg·m ⁻²	23.1 (21.1; 25.2)	22.2 (21.4; 26.7)	22.5 (20.9; 24.7)	20.9 (20.0; 26.2)
HR, m ⁻¹	70.3 (62.9; 74.4)	66.2 (62.5; 71.8)	59.2 (54.0; 65.4)	54.1 (49.9; 61.2)
SBP, mmHg	120 (110; 130)	120 (116; 130)	120 (110; 130)	110 (106; 120)
DBP, mmHg	76 (70; 80)	76 (70; 80)	72 (64; 80)	70 (68; 80)
PBP, mmHg	50 (40; 54)	54 (40; 60)	42 (40; 50)	40 (35; 47)
Vegetative index	-0.08 (-0.19; 0.06)	-0.11 (-0.22; 0.01)	-0.23 (-0.33; -0.07)	-0.34 (-0.57; -0.18)
Robinson index	82.4 (69.6; 94.8)	79.4 (77.4; 94.1)	72.0 (62.4; 79.4)	61.5 (56.5; 71.0)
Baevsky's AP	2.26 (1.88; 2.40)	2.21 (2.06; 2.27)	2.01 (1.82; 2.19)	1.89 (1.72; 2.02)
LFS by Pirogova	0.67 (0.55; 0.78)	0.69 (0.63; 0.70)	0.75 (0.68; 0.83)	0.81 (0.75; 0.90)

Table 5. The comparison of distributions of clinically significant subjective features of athletes with different types of regulatory support of the cardiovascular system

		I type			II type			III type			IV type		
		no (0)	periodically (1)	often (2)	no (0)	periodically (1)	often (2)	no (0)	periodically (1)	often (2)	no (0)	periodically (1)	often (2)
Uncomfortable sensations in the heart	n	31	10	1	17	10	1	82	6	0	39	5	0
	%	73.8	23.8	2.4	60.7	35.7	3.6	93.2	6.8	0.0	88.6	11.4	0.0
Feeling of interruption in the heart work	n	31	11	0	17	11	0	80	7	1	43	1	0
	%	73.8	26.2	0.0	60.7	39.3	0.0	90.9	8.0	1.1	97.7	2.3	0.0
Sweating at rest	n	31	8	3	19	6	3	81	7	0	32	9	3
	%	73.8	19.0	7.1	67.9	21.4	10.7	92.0	8.0	0.0	72.7	20.5	6.8
Sweating at night	n	30	11	1	21	5	2	75	13	0	34	10	0
	%	71.4	26.2	2.4	75.0	17.9	7.1	85.2	14.8	0.0	77.3	22.7	0.0
The feeling of fatigue after sleep	n	21	18	3	11	14	3	40	45	3	22	21	1
	%	50.0	42.9	7.1	39.3	50.0	10.7	45.5	51.1	3.4	50.0	47.7	2.3
Headache after sleep	n	39	2	1	21	6	1	76	9	3	43	1	0
	%	92.9	4.8	2.4	75.0	21.4	3.6	86.4	10.2	3.4	97.7	2.3	0.0
Sweating at low loads	n	2	26	14	2	19	7	45	38	5	19	20	5
	%	4.8	61.9	33.3	7.1	67.9	25.0	51.1	43.2	5.7	43.2	45.5	11.4

typical of the Types of regulation I and II, which are observed in the centralization of cardiac rhythm regulation. In Type I, they occur periodically and often in every fourth athlete (23.8 % and 2.4 %, respectively). They are slightly more often in Type II: in 35.7 % and 3.6 % of cases, respectively. However, they are also periodically registered in Types III and IV: in 6.8 % and 11.4 % of cases. On the other hand, they often occur in only 2 athletes (1 %) of the entire group studied.

The subjective sign associated with the feeling of interruptions in the heart is mainly found in athletes of Type I and II regulation (periodically in 26.2 % and 39.3 %). In Types III and IV it is rare (9.1 % and 2.3 %). However, it was detected as frequent in one of the athletes belonging to Type III. It is quite informative that despite a significant sinus arrhythmia, no sensations in work of interruption were fixed among athletes of Type IV.

Other features of the options for centralization (Types I and II) and autonomy (Types III and IV) of cardiovascular regulation are not significantly related. However, with optimal (Type III) regulatory support, sweating at rest is the least often (8 %). In other types, it occurs from 26.1 % to 32.1 % of cases. At the same time, with excessive influence of the sympathetic division (Type II) it is often in 10.7 % of cases, and with excessive vagotonic impact (Type IV) – in 6.8 %, which does not clearly differentiate these groups. Sweating at night is the least often, in 14.8 % of cases, periodically occurs in athletes of Type III. In others it ranges from 22.7 % to 28.6 %, which also does not allow to characterize as specific for any of the Types.

Athletes of Type II complain of sleep fatigue more often – 50.0 % periodically and 10.7 % often. However, in other Types it occurs in 50.0 % to 54.4 % of athletes and is less often – from 2.3 % in type IV to 7.1 % in Type I. The symptom associated with post-sleep headache is in some way different. Most often (in every fourth athlete) it is observed in Type II. It is rarely fixed (2.3 %) in Type IV. On the other hand, it occurs in every seventh athlete with optimal (Type III) regulation. A sign of sweating at low loads, which is registered in the vast majority of athletes (95.2 % and 92.9 % of cases, respectively) was quite characteristic for Types I and II. However, with the autonomy of regulation (Types III and IV), it is also often and is observed in half (48.9 %) and more (56.9 %) of athletes.

Discussion

The analysis of subjective signs that characterize the general condition, sleep and feelings during training revealed that most changes in athlete's feelings determine the nature of the adaptive reactions of the body that occur in the training process. Symptoms that are rare and may be of clinical significance in the development of cardiovascular overstrain have been identified. These included: uncomfortable sensations in the heart, a feeling of heart failure, sweating at rest, headache after sleep, sweating at low loads, the presence of fatigue after sleep, night sweats.

They are quite rare in athletes. Exceptions are the signs that characterize the presence of fatigue after sleep and the

activity of the activation of autonomous mechanisms of thermoregulation, as well as autonomic dysregulation (according to sweating).

Discomfort in the heart is a non-specific symptom that can occur in various conditions related to heart function, such as myocardial ischemia with excessive stretching of the heart chambers, which can occur with increasing end-diastolic size, a number of inflammatory diseases of different layers of the heart, aortic lesions, etc. [47–50]. These sensations can also have reflexive nature and be associated with the condition of the spine or excessive activation of the branches of the sympathetic ANS [51–53]. Despite the fact that this feature is quite rare in the surveyed group of athletes (often in 1 % of cases and periodically in 15.3 % of cases), it deserved a meticulous analysis, which showed its significant predominance in the centralization of regulatory effects on heart rate. However, in some cases, it can occur with the predominance of autonomous influences.

Feeling of heart failure is also a non-specific symptom; however, it has a clear connection with heart function, namely arrhythmia. This feature in the studied group of athletes is also quite rare (often in 0.5 % of cases and periodically in 14.9 % of cases). Its presence, as a rule, may indicate the appearance of an extrasystolic form of arrhythmia, and, most likely, ventricular [47,49]. However, it can be variably present as sinus node weakness, when one or more heart contractions may occur [54]. Other forms of arrhythmic disorders usually have a more stable course. The same forms such as sinus arrhythmia, which is characteristic of athletes, or atrial extrasystole, usually do not cause subjective sensations. Thus, in athletes belonging to Type IV, who have very pronounced sinus arrhythmia, the feeling of interruption in work was noted in only 2.3 % and only periodically.

Sweating at rest in the absence of other symptoms is a sign of adjustment of thermoregulatory processes and stress of the autonomic nervous system in ensuring metabolism. In the whole group of surveyed athletes, this symptom is often present in 4.5 % of cases, and periodically – in 14.9 % of cases. Taking into account the type of cardiac rhythm regulation, it was the least often (in 8 % of cases) in optimal (Type III), most often in 32.1 % and 27.3 % of cases in autonomic dysregulation of the sympathetic and parasympathetic type, respectively. Quite rarely it occurred in Type I (26.1 % of cases).

Headache after sleep is a very important sign of impaired cerebral blood flow during sleep and failure to restore neck muscle tone, which also has autonomous determinants [54]. In general, among athletes, it occurs frequently and periodically in 11.4 % of cases. However, it may also indicate deterioration in the regulation of systemic circulation and be accompanied by an increase (more often) or a decrease (less often) in blood pressure. Most often, it shows the predominance of sympathicotonic effects in every fourth athlete. Rarely (2.3 %) it is observed with a predominance of vagotonic effects.

A rather important sign of the presence of autonomic dysregulation is night sweats, when a number of anabolic

processes, aimed at restoring the structures and functions of the body after daytime stress of catabolic mechanisms associated with life, take place [22]. Usually, sweating during sleep is accompanied by lytic processes of thermoregulation, which implement the return of accumulated heat, as in case of a number of inflammatory diseases [23]. In athletes, sweating during sleep can characterize the processes of hypothalamic-pituitary and autonomic dysfunction and indicate the tension of adaptive mechanisms in the body [10]. In our study, night sweats occur frequently and periodically in one of five athletes (only 20.8 % of cases).

Signs of fatigue after sleep and sweating at low physical loads have a certain pre-nosological significance. These symptoms are quite common: in 53.5 % and 66.3 %, respectively. The presence of fatigue after sleep is a characteristic sign of insufficient recovery, but it can occur with excessive stress of the previous day, when the body has little time to fully recover, and the presence of sweating at low physical loads, usually characterizes the stress of adaptive mechanisms [10]. Certainly, these signs are significant with frequent registration.

Conclusion

Subjective features can be used to verify the regulatory features of the cardiovascular system, which are associated with the centralization of effects (for the majority of signs). However, their intertype individual differentiation is difficult. On the other hand, the autonomy of influences can be determined as a manifestation of optimal regulatory support (Type III) only in the absence of most subjective features, and not always. An even bigger problem is the definition of Type IV, which is differentiated from Type III, only on the basis of sweating at rest (27.3 % vs. 8 %), which is not a clear subjective feature, although it can help distinguish between states of high fitness and overexertion according to parasympathetic type.

So, taking into account the types of heart rate regulation, the questionnaire can be helpful in determining the condition of the athlete. It is most likely that it can be effective in differentiating states of overstrain by parasympathetic type and state of high fitness.

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

Information about the authors:

Guzii O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Sports Medicine and Human Health, Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Boberskyj, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5420-8526](https://orcid.org/0000-0001-5420-8526)

Mahlovanyi A. V., Dr. hab., Professor, Honored Professor of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1792-597X](https://orcid.org/0000-0002-1792-597X)

Trach V. M., PhD, Professor of the Department of Biochemistry and Hygiene, Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Boberskyj, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2506-1710](https://orcid.org/0000-0002-2506-1710)

Відомості про авторів:

Гузій О. В., канд. наук із фізичного виховання та спорту, доцент каф. спортивної медицини, здоров'я людини, Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна.
Магльований А. В., д-р біол. наук, професор, заслужений професор Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, проректор із науково-педагогічної роботи, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
Трач В. М., канд. біол. наук, професор каф. біохімії і гігієни, Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна.

Сведения об авторах:

Гузий О. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. спортивной медицины, здоровья человека, Львовский государственный университет физической культуры имени Ивана Боберского, Украина.
Маглеваний А. В., д-р биол. наук, профессор, заслуженный профессор Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, проректор по научно-педагогической работе, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
Трач В. М., канд. биол. наук, профессор каф. биохимии и гигиены, Львовский государственный университет физической культуры имени Ивана Боберского, Украина.

References

- [1] Bourdon, P. C., Cardinale, M., Murray, A., Gastin, P., Kellmann, M., Varley, M. C., Gabbett, T. J., Coutts, A. J., Burgess, D. J., Gregson, W., & Cable, N. T. (2017). Monitoring Athlete Training Loads: Consensus Statement. *International journal of sports physiology and performance*, 12(Suppl 2), S2161-S2170. <https://doi.org/10.1123/IJSP.2017-0208>
- [2] Meeusen, R., Duclos, M., Foster, C., Fry, A., Gleeson, M., Nieman, D., Raglin, J., Rietjens, G., Steinacker, J., Urhausen, A., European College of Sport Science, & American College of Sports Medicine (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*, 45(1), 186-205. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318279a10a>
- [3] Halson S. L. (2014). Monitoring training load to understand fatigue in athletes. *Sports medicine*, 44(Suppl 2), S139-S147. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0253-z>
- [4] Romanchuk, A. P. (2003). Kontseptual'nye predposylki sanogeneticheskogo monitoringa lits, zanimayushchikhsya fizicheskoi kul'turoi i sportom [Conceptual preconditions of sanogenetical monitoring of persons engaged in physical culture and sports]. *Theory and Practice of Physical Culture*, (1), 50-53. [in Russian].
- [5] Romanchuk, A. P. (2002). Kompleksnaya otsenka mezhsistemnykh otnoshenii funktsional'nykh reaktsii organizma na fizicheskuyu nagruzku [Complex estimation of intersystem relations of functional reactions on physical load]. *Theory and Practice of Physical Culture*, (4), 51-54. [in Russian].
- [6] Heidari, J., Kölling, S., Pelka, M., & Kellmann, M. (2018). *Monitoring the recovery-stress state in athletes*. Abingdon, Routle: Sport, Recovery and Performance: Interdisciplinary Insights.
- [7] Scherr, J., Wolfarth, B., Christle, J. W., Pressler, A., Wagenpfeil, S., & Halle, M. (2013). Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *European journal of applied physiology*, 113(1), 147-155. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2421-x>
- [8] Bresciani, G., Cuevas, M. J., Molinero, O., Almar, M., Suay, F., Salvador, A., de Paz, J. A., Marquez, S., & González-Gallego, J. (2011). Signs of overload after an intensified training. *International journal of sports medicine*, 32(5), 338-343. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1271764>
- [9] Decroix, L., Lamberts, R. P., & Meeusen, R. (2018). Can the Lamberts and Lambert Submaximal Cycle Test Reflect Overreaching in Professional Cyclists?. *International journal of sports physiology and performance*, 13(1), 23-28. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2016-0685>
- [10] Buchheit, M., Racinais, S., Bilsborough, J. C., Bourdon, P. C., Voss, S. C., Hocking, J., Cordy, J., Mendez-Villanueva, A., & Coutts, A. J. (2013). Monitoring fitness, fatigue and running performance during a

- pre-season training camp in elite football players. *Journal of science and medicine in sport*, 16(6), 550-555. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2012.12.003>
- [11] Pankova, N. B., Bogdanova, E. V., Karganov, M. Yu., Eigel, M. Ya., Kuznetsov, P. P., & Simakov, O. V. (2013). Poslenagruzochnaya dinamika pokazatelei serdechno-sosudistoi sistemy u yunikh sportsmenov (rezul'taty spiro-arterio-kardioritmografii). [After-load dynamics of cardiovascular system in young athletes (results used with method of spiroarteriocardiorhythmography)]. *Valeologiya -Valeology*, (3), 54-60. [in Russian].
- [12] Bellenger, C. R., Fuller, J. T., Thomson, R. L., Davison, K., Robertson, E. Y., & Buckley, J. D. (2016). Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine*, 46(10), 1461-1486. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0484-2>
- [13] Guzii, O. V., & Romanchuk, A. P. (2016). Chutlyvist arterialnoho barorefleksu pry vidnovlenni orhanizmu pislia trenuvalnoho navantazhennia [Sensitivity of arterial baroreflex in the terms of body recovery after training load]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 24-29. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76922>
- [14] Guzii, O. V., & Romanchuk, A. P. (2017). Heart rate variability during controlled respiration after endurance training. *Journal of Physical Education and Sport*, 17(3), 2024-2029. <https://doi.org/10.7752/jpes.2017.03203>
- [15] Romanchuk, O. P., & Guzii, O. V. (2020). Peculiarities of Changes in Respiratory Variability under the Influence of Training Load in Athletes with Cardiovascular Overstrain by Sympathetic Type. *International Journal of Education and Science*, 3(2), 54. <https://doi.org/10.26697/ijes.2020.2.38>
- [16] Romanchuk, A., & Guzii, O. (2020). Variability and Pattern of Spontaneous Respiration in Different Types of Cardiac Rhythm Regulation of Highly Trained Athletes. *International Journal of Human Movement and Sports Sciences*, 8(6), 483-493. <https://doi.org/10.13189/saj.2020.080622>
- [17] Guzii, O. V., Romanchuk, A. P., & Mahlovanyy, A. V. (2020). Sensorimotorni pokaznyky yak kryterii vplyvu intensyynykh fizychnykh navantazhen na orhanizm sportsmena [Sensorimotor Indicators as Criteria of the Intense Physical Loads Influence on the Athlete's Body]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 5(3), 351-358. [in Ukrainian].
- [18] Romanchuk, O. P., & Guzii, O. V. (2020). Sensorimotor Criteria for the Formation of the Autonomic Overstrain of the Athletes' Cardiovascular System. *International Journal of Science Annals*, 3(1), 46-53. <https://doi.org/10.26697/ijisa.2020.1.6>
- [19] Semashko, L. V., Pankova, N. B., & Karganov, M. Y. (2010). Izmenniya psikhofiziologicheskikh pokazatelei i funktsional'nogo sostoyaniya kardio-respiratornoi sistemy u detei i podrostkov, zanimayushchikhsya po "metodike psikhofiziologicheskoi adaptatsii k vysokim psikhoeemotsional'nym i fizicheskim nagruzkam" [Changes in psychophysiological parameters and functional state of the cardiorespiratory system in children and adolescents engaged in the "method of psychophysiological adaptation to high psycho-emotional and physical stress"]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, (2), 41-45. [in Russian].
- [20] Gleeson, M. (2002). Biochemical and immunological markers of over-training. *Journal of sports science & medicine*, 1(2), 31-41.
- [21] Wiewelhoeve, T., Raeder, C., Meyer, T., Kellmann, M., Pfeiffer, M., & Ferrauti, A. (2016). Effect of Repeated Active Recovery During a High-Intensity Interval-Training Shock Microcycle on Markers of Fatigue. *International journal of sports physiology and performance*, 11(8), 1060-1066. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2015-0494>
- [22] Romanchuk, A. P. (2002). Rezul'taty primeneniya metoda lazernoi korrelyatsionnoi spektroskopii v sporte [Results of applying the method of laser correlation spectroscopy in sports]. *Theory and Practice of Physical Culture*, (1), 35-37. [in Russian].
- [23] Goldstein, D. S. (2009). Sympathetic noradrenergic and adrenomedullary hormonal systems in stress and distress. In *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 673-678). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00098-X>
- [24] Grove, J. R., Main, L. C., Partridge, K., Bishop, D. J., Russell, S., Shepherdson, A., & Ferguson, L. (2014). Training distress and performance readiness: laboratory and field validation of a brief self-report measure. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(6), e483-e490. <https://doi.org/10.1111/sms.12214>
- [25] Mittly, V., Németh, Z., Berényi, K., & Mintál, T. (2016). Mind Does Matter: The Psychological Effect of Ankle Injury in Sport. *Journal of Psychology & Psychotherapy*, 6(4), 1000278. <https://doi.org/10.4172/2161-0487.1000278>
- [26] Freitas, V. H., Nakamura, F. Y., Miloski, B., Samulski, D., & Bara-Filho, M. G. (2014). Sensitivity of physiological and psychological markers to training load intensification in volleyball players. *Journal of sports science & medicine*, 13(3), 571-579.
- [27] Saw, A. E., Main, L. C., & Gatin, P. B. (2015). Role of a self-report measure in athlete preparation. *Journal of strength and conditioning research*, 29(3), 685-691. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000698>
- [28] Kallus, K. W. (2016). Stress and Recovery: An Overview. In K. W. Kallus & M. Kellmann (Eds.). *The Recovery-Stress Questionnaires: User Manual*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH.
- [29] Brink, M. S., Visscher, C., Coutts, A. J., & Lemmink, K. A. (2012). Changes in perceived stress and recovery in overreached young elite soccer players. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 22(2), 285-292. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01237.x>
- [30] Laux, P., Krumm, B., Diers, M., & Flor, H. (2015). Recovery-stress balance and injury risk in professional football players: a prospective study. *Journal of sports sciences*, 33(20), 2140-2148. <https://doi.org/10.1080/02640414.2015.1064538>
- [31] Meister, S., Faude, O., Ammann, T., Schnitker, R., & Meyer, T. (2013). Indicators for high physical strain and overload in elite football players. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 23(2), 156-163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01354.x>
- [32] van der Does, H. T., Brink, M. S., Otter, R. T., Visscher, C., & Lemmink, K. A. (2017). Injury Risk Is Increased by Changes in Perceived Recovery of Team Sport Players. *Clinical journal of sport medicine*, 27(1), 46-51. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000306>
- [33] Kölling, S., Steinacker, J. M., Endler, S., Ferrauti, A., Meyer, T., & Kellmann, M. (2016). The longer the better: Sleep-wake patterns during preparation of the World Rowing Junior Championships. *Chronobiology international*, 33(1), 73-84. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1118384>
- [34] Fullagar, H. H., Duffield, R., Skorski, S., White, D., Bloomfield, J., Kölling, S., & Meyer, T. (2016). Sleep, Travel, and Recovery Responses of National Footballers During and After Long-Haul International Air Travel. *International journal of sports physiology and performance*, 11(1), 86-95. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2015-0012>
- [35] Nässi, A., Ferrauti, A., Meyer, T., Pfeiffer, M., & Kellmann, M. (2017). Development of two short measures for recovery and stress in sport. *European journal of sport science*, 17(7), 894-903. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1318180>
- [36] Korman, N., Armour, M., Chapman, J., Rosenbaum, S., Kisely, S., Suetani, S., Firth, J., & Siskind, D. (2020). High Intensity Interval training (HIIT) for people with severe mental illness: A systematic review & meta-analysis of intervention studies- considering diverse approaches for mental and physical recovery. *Psychiatry research*, 284, 112601. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112601>
- [37] Impellizzeri, F. M., Rampinini, E., Coutts, A. J., Sassi, A., & Marcora, S. M. (2004). Use of RPE-based training load in soccer. *Medicine and science in sports and exercise*, 36(6), 1042-1047. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000128199.23901.2f>
- [38] Pivovarov, V. V. (2006). Spiroarteriokardioritmograf [Spiroarteriocardiorhythmograph]. *Meditsinskaya tekhnika*, (1), 38-41. [in Russian].
- [39] Guzii, O. V., Romanchuk, A. P., Mahlovanyi, A. V., & Trach, V. M. (2019). Polyfunctional express-evaluation criteria of the sportsman organism state. *Journal of Physical Education and Sport*, 19(4), 2352-2358. <https://doi.org/10.7752/jpes.2019.04356>
- [40] Guzii, O., & Romanchuk, A. (2017). Differentiation of Hemodynamics of Top Athletes Depending on Heart Rate Variability after Training. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 22(3), 1-10. <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2017/33619>
- [41] Romanchuk, A. P. (2005). Vegetativnaya regulyatsiya kardiorespiratornoi sistemy v dinamike godichnogo trenirovochnogo tsikla [Features of autonomic regulation of cardiorespiration system in dynamics of training cycle of year]. *Theory and practice of physical culture*, (6), 42-45. [in Russian].
- [42] Romanchuk, O. P. (2010). *Likarsko-pedahohichnyi kontrol v ozdorovchii fizychnii kulturi* [Medical and pedagogical control in health-improving physical culture]. Odesa, Ukrainian: BukaeV V. V. [in Ukrainian].
- [43] Shlyk, N. I. (2016). Upravlenie trenirovochnym protsessom sportsmenov s uchedom individual'nykh kharakteristik variabel'nosti ritma serdtsa. Fiziologiya cheloveka [Management of athletic training taking into account individual heart rate variability characteristics]. *Fiziologiya cheloveka*, 42(6), 81-91. [in Russian]. <https://doi.org/10.7868/S0131164616060187>

- [44] Shlyk, N. I. (2020). Variabel'nost' serdechnogo ritma v pokoe i orto- staze pri raznykh diapazonakh znachenii MxDMn u lyzhnits-gonshchits v trenirovochnom protsesse [Heart rate variability at rest and during an orthostatic challenge at different ranges of MxDMn values in female skiers in the training process]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii*, 1(8), 83-96. [in Russian].
- [45] Guzii, O.V., Romanchuk, A.P., & Maglovanyy, A.V. (2020). Postna- vantazhuvalna dynamika pokaznykiv variabelnosti sertsevoho rytmu u vysokokvalifikovanykh sportsmeniv pry formuvanni perenapruzhen za sympatychnym ta parasympatychnym typamy [Post-Loading Dyna- mics of Heart Rate Variability Indices in Highly Qualified Athletes in the Formation of Overstrains by Sympathetic and Parasymphathetic Types]. *Art of Medicine*, (4), 28-36. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.21802/artm.2020.4.16.28>
- [46] Drezner, J. A., Sharma, S., Baggish, A., Papadakis, M., Wilson, M. G., Prutkin, J. M., Gerche, A., Ackerman, M. J., Borjesson, M., Salerno, J. C., Asif, I. M., Owens, D. S., Chung, E. H., Emery, M. S., Froelicher, V. F., Heidbuchel, H., Adamuz, C., Asplund, C. A., Cohen, G., Harmon, K. G., ... Corrado, D. (2017). International criteria for electrocar- diographic interpretation in athletes: Consensus statement. *British journal of sports medicine*, 51(9), 704-731. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097331>
- [47] Mykhaliuk, Ye. L., & Syvolap, V. V. (2019). Osoblyvosti elektrokar- diohramy osib, yaki zaimaiutsia sportom. Povidomlennia I (ohliad literatury) [Electrocardiographic features in people involved in sports. Report I (a literature review)]. *Zaporozhye medical journal*, 21(2), 264-269. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161513>
- [48] Mykhaliuk, Ye. L., Syvolap, V. V., Hunina, L. M., & Holovashchenko, R. V. (2019). Fiziolohichni ta potentsiino patolohichni zminy na EKH u predstavnykiv plavannia riznykh sportyvnykh kvalifikatsii [Physiological and potentially pathological ECG changes in swimmers of different sports qualifications]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 39-43. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155800>
- [49] Mykhaliuk, Ye. L., Hunina, L. M., & Kuzmenko, M. V. (2018). Analiz elektrokardiohrafichnykh pokaznykiv u yedynobortsiv zalezhno vid sportyvnoi kvalifikatsii [Analysis of Electrocardiographic Indicators in Combating Sportsmen Depending on their Sports Qualification]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 3(3), 176-183. [in Ukrainian].
- [50] Flatt, A. A., Esco, M. R., Allen, J. R., Robinson, J. B., Earley, R. L., Fedewa, M. V., Bragg, A., Keith, C. M., & Wingo, J. E. (2018). Heart Rate Variability and Training Load Among National Collegiate Athletic Association Division 1 College Football Players Throughout Spring Camp. *Journal of strength and conditioning research*, 32(11), 3127-3134. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002241>
- [51] Flatt, A. A., Hornikel, B., & Esco, M. R. (2017). Heart rate variability and psychometric responses to overload and tapering in collegiate sprint-swimmers. *Journal of science and medicine in sport*, 20(6), 606-610. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.10.017>
- [52] Nuutila, O. P., Nikander, A., Polomoshnov, D., Laukkanen, J. A., & Häkkinen, K. (2017). Effects of HRV-Guided vs. Predetermined Block Training on Performance, HRV and Serum Hormones. *International journal of sports medicine*, 38(12), 909-920. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115122>
- [53] Pelliccia, A., Maron, B. J., Culasso, F., Di Paolo, F. M., Spataro, A., Biffi, A., Caselli, G., & Piovano, P. (2000). Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation*, 102(3), 278-284. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.3.278>
- [54] Walsh, N. P., Halson, S. L., Sargent, C., Roach, G. D., Nédélec, M., Gupta, L., Leeder, J., Fullagar, H. H., Coutts, A. J., Edwards, B. J., Pullinger, S. A., Robertson, C. M., Burniston, J. G., Lastella, M., Le Meur, Y., Hausswirth, C., Bender, A. M., Grandner, M. A., & Samuels, C. H. (2020). Sleep and the athlete: narrative review and 2021 expert consensus recommendations. *British journal of sports medicine*, bjsports-2020-102025. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102025>



Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

В. А. Лисенко^{B,D}, М. С. Потапенко^{C,D}, В. В. Сиволап^{ID *A,E,F}

Запорізький державний медичний 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

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – найпоширеніше серцево-судинне захворювання у світі, яке шкодить здоров'ю 23 млн людей. Зі збільшенням питомої ваги літнього населення, поширеності гіпертонії, фібриляції передсердь, ожиріння, діабету, а також з удосконаленням ехографічних методів діагностики прогнозують зростання кількості випадків ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зб ФВ ЛШ).

Попри велику кількість досліджень, що присвячені вивченню особливостей структурно-геометричної перебудови серця, змін систолічної та діастолічної функції шлуночків у хворих на ХСН, це питання потребує продовження вивчення.

Мета роботи – дослідити зміни структурно-геометричних показників і діастолічної функції серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 43 хворих (19 чоловіків, 24 жінки) на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ, синусовим ритмом, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA (основна група). Група порівняння – 90 пацієнтів з ІХС без ознак ХСН (40 (44,5 %) чоловіків, 50 (55,5 %) жінок). Групи хворих зіставні за віком, статтю, зростом, вагою, площею поверхні тіла. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія).

Результати. У хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ переважали показники розміру ЛПД на 25 % ($p = 0,005$), довгої осі ЛП на 11 % ($p = 0,001$), індексу КДО ЛШ на 13 % ($p = 0,042$), індексу маси міокарда ЛШ на 16 % ($p = 0,013$) за формулою Penn Convention та ($p = 0,004$) за формулою ASE. Ексцентричну гіпертрофію ЛШ діагностували у 56 % хворих.

Діастолічну дисфункцію лівого шлуночка не виявили у 2 % хворих на ХСН зб ФВ ЛШ. У 72 % випадках встановили тип «порушення релаксації», у 26 % – «псевдонормальний» профіль наповнення ЛШ. Не зафіксували «рестриктивний» профіль наповнення ЛШ. У хворих на ХСН зб ФВ ЛШ зареєстрували менші показники діастолічної функції ЛШ: швидкість е' медіального на 26 % ($p = 0,0001$) та е' латерального на 21 % ($p = 0,0001$) фіброзного кільця мітрального клапана, а' медіального фіброзного кільця мітрального клапана на 9 % ($p = 0,022$); більші відношення швидкостей E/e' медіального на 41 % ($p = 0,0001$), E/e' латерального фіброзного кільця мітрального клапана на 28 % ($p = 0,0001$), середнього E/e' на 36 % ($p = 0,0001$), що свідчить про суттєве підвищення кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку.

Висновки. Структурно-геометрична перебудова серця у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ характеризується дилатацією лівого передсердя, помірним збільшенням індексу КДО ЛШ на 11,3 % ($p = 0,042$), зростанням на 16 % ($p = 0,013$) індексу маси міокарда ЛШ, формуванням ексцентричної (56 %) та концентричної (18 %) гіпертрофії ЛШ.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка відсутня у 2 % хворих на ХСН зб ФВ ЛШ. Порушення діастолічного наповнення ЛШ (72 % – «порушення релаксації», 26 % – «псевдонормальний» тип) відбувається внаслідок зростання кінцевого діастолічного тиску у ЛШ (збільшення на 41 % ($p = 0,0001$) відношення E/e' медіального фіброзного кільця мітрального клапана), ЛП (підвищення понад удвічі ($p = 0,0001$) тиску заклинювання легеневих капілярів), супроводжується розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії (зростання на 34 % ($p = 0,0001$) систолічного тиску в легеневій артерії).

Попри збережену ФВ ЛШ хворі на ХСН відрізняються вірогідно меншими показниками скоротливості лівого та правого шлуночків (на 10 % MAPSE med ($p = 0,031$), на 18 % S med ($p = 0,001$) та на 19 % ($p = 0,007$) ФВ ПШ).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду, кардіальне ремоделювання.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 93–102

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226853>

UDC 616.12-007.61+616.124]-06:616.12-008.46-005.4

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226853](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 93–102

Key words: heart failure, ejection fraction, cardiac remodeling.

*E-mail: s1966vv@gmail.com

Received: 12.10.2020 // Revised: 03.11.2020 // Accepted: 09.11.2020

Features of structural and geometric remodeling of the heart and changes in the diastolic filling of the heart in patients with chronic heart failure of ischemic genesis with preserved left ventricular ejection fraction

V. A. Lysenko, M. S. Potapenko, V. V. Syvolap

Chronic heart failure (CHF) is the most common cardiovascular disease worldwide, estimated at 23 million. With the increase in the growing of the elderly population, the prevalence of hypertension, atrial fibrillation, obesity, diabetes, as well as the improvement of ultrasound diagnostic methods, a further increase in the number of cases of CHF with preserved left ventricular EF.

Despite the large number of studies dedicated to analyzing the features of structural and geometric remodeling of the heart, changes in the systolic and diastolic function of the ventricles in patients with CHF, this issue hasn't been definitively resolved and needs further improvement.

The aim of the work – to investigate changes in structural and geometric parameters and diastolic function of the heart in patients with CHF of ischemic origin with preserved LV EF.

Materials and methods. The study was included 43 patients (men – n = 19; women – n = 24) for CHF of ischemic origin with preserved LV EF, with sinus rhythm, stage II AB, II-IV FC for NYHA (main group), and 90 patients on coronary heart disease without signs of CHF (men – n = 40 (44.5 %); women – n = 50 (55.5 %)), (comparison group). Groups of patients were comparable in age, sex, height, weight, body surface area. Doppler echocardiographic examination was performed on the device Esaote MyLab Eight (Italy).

Results. In patients with CHF preserved LV EF, the indicators prevailed: the size of the LA by 25 % (P = 0.005), the long axis of the LA by 11 % (P = 0.001), the LV EDV index of the LV by 13 % (P = 0.042), the LV mass index by 16 % (P = 0.013) according to the Penn Convention and (P = 0.004) the ASE. Eccentric left ventricular hypertrophy was diagnosed in 56 % of patients.

Diastolic left ventricular dysfunction was absent in 2 % of patients with CHF. In 72 % of cases, the type of “relaxation disorder” was established, and in 26 % – “pseudonormal” LV filling profile. In none of the cases was a “restrictive” LV filling profile recorded. The following indicators of left ventricular diastolic function were lower in patients with CHF: e' of the medial fibrous ring of the mitral valve by 26 % (P = 0.0001) and e' lateral by 21 % (P = 0.0001), and the A' the medial fibrous ring of mitral valve by 9 % (P = 0.022), and greater ratios of velocities E/e' medial by 41 % (P = 0.0001), and E/e' lateral fibrous ring of the mitral valve by 28 % (P = 0.0001), mean E/e' by 36 % (P = 0.0001), which indicates a significant increase in end-diastolic pressure in the left ventricle.

Conclusions. Structural and geometric remodeling of the heart in patients with CHF with preserved LV EF was characterized by dilatation of the left atrium, a moderate increase in the LV EDV index by 13 % (P = 0.042), a 16 % increase (P = 0.013) in the LV mass index, with the formation eccentric (56 %) and concentric (18 %) LV hypertrophy.

Diastolic left ventricular dysfunction was absent in 2 % of patients with CHF. Disorders of diastolic filling of the left ventricle (72 % “relaxation disorder” and 26 % “pseudonormal” type) were occurred due to an increase in end-diastolic pressure in the left ventricle (increase by 41 % (P = 0.0001) ratio E/e' medial fibrous ring MK), in LA (increase of more than 2 times (P = 0.0001) pulmonary capillary wedge pressure), and was accompanied by the development of postcapillary pulmonary hypertension (increase by 34 % (P = 0.0001) systolic pressure in the pulmonary artery).

Despite the preserved LV EF, patients with CHF had significantly lower left and right ventricular contractility (10 % MAPSE med (P = 0.031), 18 % S med (P = 0.001) and 19 % (P = 0.007) RV EF).

Key words: heart failure, ejection fraction, cardiac remodeling.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 93–102

Особенности структурно-геометрической перестройки и показателей диастолического наполнения сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В. А. Лысенко, М. С. Потапенко, В. В. Сыволап

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание в мире, которое вредит здоровью 23 млн человек. С увеличением удельного веса пожилого населения, распространенности гипертонии, фибрилляции предсердий, ожирения, диабета, а также с совершенствованием эхографических методов диагностики прогнозируется дальнейший рост количества случаев ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСН сохр ФВ ЛЖ). Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению особенностей структурно-геометрической перестройки сердца, изменений систолической и диастолической функции желудочков у больных ХСН, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель работы – исследовать изменения структурно-геометрических показателей и диастолической функции сердца у больных ХСН ишемического генеза с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В исследование включили 43 пациентов (19 мужчин, 24 женщины) ХСН ишемического генеза с сохраненной ФВ, синусовым ритмом, II А–Б стадии, II–IV ФК по NYHA (основная группа). Группа сравнения – 90 больных ИБС без признаков ХСН (40 (44,5 %) мужчин, 50 (55,5 %) женщин). Группы больных сопоставимы по возрасту, полу, росту, весу, площадью поверхности тела. Допплер-эхокардиографическое исследование выполнено на аппарате Esaote MyLab Eight (Италия).

Результаты. У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ преобладали показатели: размера ЛПД на 25 % (p = 0,005), длинной оси ЛП на 11 % (p = 0,001), индекса КДО ЛЖ на 13 % (p = 0,042), индекса массы миокарда ЛЖ на 16 % (p = 0,013) по формуле Penn Convention и (p = 0,004) по формуле ASE. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ диагностирована у 56 % больных.

Диастолическую дисфункцию левого желудочка не зафиксировали у 2 % больных ХСН сохр ФВ ЛЖ. В 72 % случаях установлен тип «нарушение релаксации», в 26 % – «псевдонормальный» профиль наполнения ЛЖ. Не зарегистрировали случаи «рестриктивного» профиля наполнения ЛЖ. У больных ХСН сохр ФВ ЛЖ меньше такие показатели диастолической функции ЛЖ: скорость e' медиального на 26 % ($p = 0,0001$) и e' латерального на 21 % ($p = 0,0001$) фиброзного кольца митрального клапана, а' медиального фиброзного кольца митрального клапана на 9 % ($p = 0,022$); большее отношение скоростей E/e' медиального на 41 % ($p = 0,0001$) и E/e' латерального фиброзного кольца митрального клапана на 28 % ($p = 0,0001$), среднего E/e' на 36 % ($p = 0,0001$), что свидетельствует о существенном повышении конечного диастолического давления в левом желудочке.

Выводы. Структурно-геометрическая перестройка сердца у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ характеризуется дилатацией левого предсердия, умеренным увеличением индекса КДО ЛЖ на 11,3 % ($p = 0,042$), ростом на 16 % ($p = 0,013$) индекса массы миокарда ЛЖ, формированием эксцентрической (56 %) и концентрической (18 %) гипертрофии ЛЖ.

Диастолическая дисфункция левого желудочка не зарегистрирована у 2 % больных ХСН сохр ФВ ЛЖ. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ (72 % «нарушение релаксации» и 26 % «псевдонормальный» тип) происходит в результате роста конечного диастолического давления в ЛЖ (увеличение на 41 % ($p = 0,0001$) отношения E/e' медиального фиброзного кольца МК), в ЛП (повышение более чем в 2 раза ($p = 0,0001$) давления заклинивания легочных капилляров), сопровождается развитием посткапиллярной легочной гипертензии (подъем на 34 % ($p = 0,0001$) систолического давления в легочной артерии).

Несмотря на сохранившуюся ФВ ЛЖ, больные ХСН отличаются достоверно меньшими показателями сократимости левого и правого желудочков (на 10 % MAPSE med ($p = 0,031$), на 18 % S med ($p = 0,001$) и на 19 % ($p = 0,007$) ФВ ПЖ).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, кардиальное ремоделирование.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 93–102

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – найпоширеніше серцево-судинне захворювання у світі, що шкодить здоров'ю 23 млн людей. Насамперед ХСН уражає людей похилого віку [1]. У популяції осіб віком понад 60 років у 4,9 % випадків виявили серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зб ФВ ЛШ), що відповідає кільком мільйонам хворих в Європі [2]. Зі збільшенням питомої ваги літнього населення, поширеності гіпертонії, ожиріння, фібриляції передсердь і діабету, а також з удосконаленням ехокардіографічних методів поширеність ХСН зб ФВ ЛШ, як прогнозують, зростатиме [3].

Хронічна серцева недостатність – комплексний клінічний синдром, що виникає внаслідок структурного або функціонального порушення наповнення шлуночків чи вигнання крові з серця, призводить до нездатності забезпечити достатнє надходження кисню до тканин [4]. У низці досліджень підтверджено: глобальна ішемія міокарда може спричинити діастолічну дисфункцію та ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [5].

Виявлення порушень діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) за допомогою ЕхоКГ показано завжди, коли є припущення про наявність ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [6,7]. Проте діастолічна дисфункція та ХСН із збереженою ФВ ЛШ – не синонімічні поняття. Відсутність порушень діастолічного наповнення ЛШ не виключає наявності ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, але наявність діастолічної дисфункції істотно збільшує ризики виникнення ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. У дослідженні серцевої функції жителів округу Олмстед показано: діастолічна дисфункція лівого шлуночка – дуже поширений і незалежний предиктор маніфестної ХСН зб ФВ ЛШ у безсимптомній вибірці осіб середнього віку та літніх людей [9].

Діагностика ХСН зі збереженою ФВ ЛШ полягає в поглибленому обстеженні, яке має на меті об'єктивізацію органічного та/або функціонального ураження серця як причини клінічних проявів. До ключових структурних

ехографічних змін належать індекс об'єму лівого передсердя >34 мл/м² або індекс маси міокарда ЛШ ≥ 115 г/м² для чоловіків і ≥ 95 г/м² для жінок. Критерії функціональних змін – відношення швидкостей $E/e' \geq 13$, середня швидкість e' для септальної та латеральної стінок <9 см/с [6,8].

Отже, попри велику кількість досліджень, що присвячені вивченню особливостей структурно-геометричної перебудови серця у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, це питання остаточно не вирішено.

Мета роботи

Дослідити зміни структурно-геометричних показників і діастолічної функції серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя) відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено комітетом з біоетики Запорізького державного медичного університету.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 43 хворих (чоловіків – 44 % ($n = 19$); жінок – 56 % ($n = 24$)) на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ, синусовим ритмом, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA (основна група). Група порівняння – 90 хворих (чоловіків – 44,5 % ($n = 40$); жінок – 55,5 % ($n = 50$)) на ІХС без ознак ХСН. Групи хворих зіставні за віком ($68,81 \pm 11,19$ року проти $65,22 \pm 9,60$ року; $p = 0,021$), зростом ($169,78 \pm 9,64$ см проти $168,08 \pm 9,80$ см; $p = 0,222$), вагою ($84,19 \pm 18,52$ кг проти $83,76 \pm 16,46$ кг;

$p = 0,835$), площею поверхні тіла ($1,95 \pm 0,23 \text{ м}^2$ проти $1,93 \pm 0,21 \text{ м}^2$; $p = 0,587$).

Діагноз ХСН ішемічного генезу встановлювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [10]. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою з визначенням базових показників [11]: кінцево-діастолічного, кінцево-систолічного розмірів лівого шлуночка (КДР, см; КСР, см), кінцево-діастолічного, кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка (КДО, см^3 ; КСО, см^3), фракції викиду (ФВ, %), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за ASE та Penn Convention, швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (Е, см/с) і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (А), співвідношення Е/А. Використана класифікація типів геометрії ЛШ за W. H. Gaasch, M. R. Zile [12].

Імовірність ХСН зі збереженою ФВ ЛШ розрахована за допомогою шкали H2FPEF [13]. Відповідно до критеріїв оцінювання, кожному пацієнту присвоювали 1 бал за наявність артеріальної та легеневої гіпертензії, підвищеного кінцевого діастолічного тиску, вік понад 60 років; 2 бали – за ожиріння; 3 бали – за фібриляцію передсердь. Сума балів від 2 до 6 свідчила про проміжну, до 2 балів – низьку, 6–9 балів – високу ймовірність ХСН.

Усі хворі ($n = 43$) на ХСН із збереженою ФВ ЛШ мали артеріальну гіпертензію та приймали понад два антигіпертензивні препарати; 84 % ($n = 36$) – віком понад 60 років; у 44 % ($n = 19$) випадків визначили ожиріння (ІМТ понад 30 кг/м^2); у 72 % ($n = 31$) систолічний тиск у легеневій артерії перевищував 35 мм рт. ст.; у 37 % ($n = 16$) зафіксували підвищений тиск наповнення лівого шлуночка ($E/e' > 9$ ум. од.). Осіб із фібриляцією передсердь виключали з дослідження.

Імовірність ХСН зі збереженою ФВ ЛШ менше ніж 40 % визначена у 7 % ($n = 3$) хворих, на рівні 40–80 % – у 79 % ($n = 34$), понад 90 % – у 14 % ($n = 6$) хворих. Один бал за шкалою H2FPEF мали 3 хворих, 2 бали – 5, 3 бали – 9, 4 бали – 12, 5 балів – 8, 6 балів – 6 пацієнтів.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників, що мали розподіл, який відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана та нижній і верхній квартилі – Me (Q_{25} ; Q_{75}). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерій Стьюдента (для нормального розподілу ознак), Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізняється від нормального). Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Усі тести – двобічні.

Результати

У хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ вірогідно більший на 25 % діастолічний розмір лівого передсердя ($5,49 \pm 0,58$ см проти $4,39 \pm 0,59$ см; $p = 0,005$), на 11 % довга вісь лівого передсердя ($6,36 \pm 0,41$ см проти $5,73 \pm 0,57$ см; $p = 0,001$), ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН (табл. 1). Але за показником індексу об'єму лівого передсердя групи статистично не відрізнялися ($38,47 \pm 11,30 \text{ мл/м}^2$ проти $35,27 \pm 8,98 \text{ мл/м}^2$; $p = 0,240$).

Попри відсутність вірогідної різниці показників КДР, КДО, КСР, ФВ ЛШ у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ істотно більший на індекс КДО ($75,37 \pm 20,68 \text{ мл/м}^2$ проти $67,72 \pm 18,94 \text{ мл/м}^2$, $p = 0,042$) порівняно з аналогічним показником у хворих на ІХС без ознак ХСН (табл. 1).

Групи хворих також не відрізнялись за показниками ТМШПд, ТЗСЛШд, відносною товщини МШП і ЗСЛШ. Але у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ визначили вірогідно більший на 16 % індекс ММЛШ ($129,33 \pm 43,33 \text{ г/м}^2$ проти $111,12 \pm 37,63 \text{ г/м}^2$; $p = 0,013$), розрахований за формулою Penn Convention, і більший на 16 % індекс ММЛШ ($110,70 \pm 32,26 \text{ г/м}^2$ проти $95,27 \pm 30,28 \text{ г/м}^2$; $p = 0,004$), розрахований за формулою ASE.

Хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ не відрізнялись від пацієнтів з ІХС без ознак ХСН за питомою вагою концентричної гіпертрофії (18 % проти 16 %; $p = 0,6671$), ексцентричного ремоделювання (14 % проти 14 %; $p = 0,9998$) та концентричного ремоделювання (5 % проти 8 %; $p = 0,5278$). Серед хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ переважала питома вага осіб з ексцентричною гіпертрофією (56 % проти 23 %; $p = 0,0002$) над відповідним показником пацієнтів з ІХС без ознак ХСН (табл. 2). За кількістю осіб із нормальною геометрією група хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ істотно поступалася групі пацієнтів з ІХС без ознак ХСН (7 % проти 39 %; $p = 0,0002$).

За показниками діастолічного розміру правого шлуночка та товщини вільної стінки правого шлуночка групи хворих вірогідно не відрізнялись.

За низкою показників систолічної функції ЛШ (табл. 1) групи не мали статистично вірогідної різниці (ФВ ЛШ, dP/dt мітральної регургітації, TEI ЛШ, S lat, MAPSE lat). Але у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ вірогідно менші на 10 % MAPSE med ($p = 0,031$), на 18 % S med ($p = 0,001$), ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

Більшість показників систолічної функції правого шлуночка (S TK, TEI RV, TAPSE) у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ також істотно не відрізнялась від таких у хворих на ІХС без ознак ХСН, крім ФВ ПШ, яка на 19 % ($p = 0,007$) нижча у хворих на ХСН (табл. 1).

Суттєва різниця між групами хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і на ІХС без ознак ХСН виявлена за показниками діастолічної функції ЛШ (табл. 1). Так, у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ менші на 26 % ($p = 0,0001$) е' медіального фіброзного кільця мітраль-

ного клапана (МК), на 21 % ($p = 0,0001$) е' латерального фіброзного кільця мітрального клапана, на 9 % ($p = 0,022$) а' медіального фіброзного кільця мітрального клапана; більші на 41 % ($p = 0,0001$) відношення E/e' медіального фіброзного кільця мітрального клапана, на 28 % ($p = 0,0001$) відношення E/e' латерального фіброзного кільця мітрального клапана, на 36 % ($p = 0,0001$) середній показник E/e' , що свідчить про підвищення кінцевого діастолічного тиску у лівому шлуночку у хворих на ХСН.

Підвищення кінцевого діастолічного тиску у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ супроводжувалось зростанням показників систолічного тиску в легеневій артерії на 34 % ($p = 0,0001$), тиску у правому передсерді на 29 % ($p = 0,001$), тиску заклинювання легеневих капілярів

більше ніж удвічі ($p = 0,0001$) порівняно з відповідними показниками хворих на ІХС без ознак ХСН. Це свідчить про формування посткапілярної легеневої гіпертензії внаслідок ураження лівих відділів серця.

Аналіз діастолічного профілю наповнення ЛШ у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ показав: у більшості (72 %) пацієнтів реєстрували тип «порушення релаксації», а «рестриктивний» профіль наповнення не зафіксували (табл. 3).

Переважає більшість хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ мала діастолічне наповнення ЛШ за типом «порушення релаксації», але за цим показником група не відрізнялась від хворих на ІХС без ознак ХСН ($p = 0,9038$).

Подібно до хворих на ІХС без ознак ХСН серед пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ не виявили жодного

Таблиця 1. Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ лівого шлуночка та в пацієнтів з ІХС без ознак ХСН, $M \pm SD$, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	ХСН зі збереженою ФВ, n = 43	Група порівняння, n = 90	p
Вік, роки	69,95 ± 9,29	65,22 ± 9,60	0,009
Зріст, см	164,86 ± 16,31	168,08 ± 9,80	0,596
Вага, кг	78,88 ± 19,01	83,76 ± 16,46	0,186
Ппт, м ²	1,92 ± 0,29	1,93 ± 0,21	0,560
Аорта, см	3,41 ± 0,45	3,39 ± 0,44	0,466
РЛПд, см	5,46 ± 0,58	4,39 ± 0,59	0,005
КДР, см	5,40 ± 0,73	5,17 ± 0,70	0,084
КДО, мл	144,82 ± 45,08	130,99 ± 41,89	0,089
іКДО, мл/м ²	75,37 ± 20,68	67,72 ± 18,94	0,042
КСР, см	3,43 ± 0,62	3,21 ± 0,53	0,060
ФВЛШ, %	65,88 ± 6,87	67,19 ± 7,17	0,273
ТМШГд, см	1,06 ± 0,30	0,96 ± 0,23	0,075
ТЗСЛШ, см	0,98 ± 0,19	0,95 ± 0,21	0,441
ВТСЛШ, см	0,41 ± 0,14	0,38 ± 0,10	0,409
ВТМЖП, см	0,42 ± 0,17	0,38 ± 0,12	0,345
ВТЗСЛШ, см	0,37 ± 0,09	0,37 ± 0,10	0,791
Репп, г/м ²	129,33 ± 43,33	111,12 ± 37,63	0,013
ASE, г/м ²	110,70 ± 32,26	95,27 ± 30,28	0,004
ПШ, см	2,07 ± 0,68	1,99 ± 0,65	0,758
Стінка ПШ, см	0,25 ± 0,06	0,24 ± 0,07	0,446
НПВ, мм	18,25 ± 4,98	17,05 ± 3,25	0,276
VE МК, см/с	56,28 ± 18,37	56,12 ± 18,42	0,987
GE МК, мм рт. ст.	1,39 ± 0,88	1,39 ± 0,96	0,965
E/A, ум. од.	0,91 ± 0,53	0,89 ± 0,35	0,373
dp/dt, мм рт. ст./с	2192,17 ± 927,33	2256,82 ± 1245,20	0,872
V Ao, см/с	132 (119; 159)	142 (119; 161)	0,249
G Ao, мм рт. ст.	6,9 (5,7; 9,8)	8,0 (5,7; 10,5)	0,239

Показник, одиниці вимірювання	ХСН зі збереженою ФВ, n = 43	Група порівняння, n = 90	p
VE ТК, см/с	41,70 ± 11,71	41,01 ± 9,90	0,832
GE ТК, мм рт. ст.	0,75 ± 0,41	0,72 ± 0,36	0,826
V AP, см/с	80,23 ± 18,60	87,31 ± 20,19	0,036
G AP, мм рт. ст.	2,72 ± 1,40	3,21 ± 1,47	0,042
Ср ТЛА, мм рт. ст.	15,91 ± 7,45	14,03 ± 7,30	0,319
Сист ТЛА, мм рт. ст.	42,88 ± 13,17	32,05 ± 10,25	0,003
E/E' мед, ум. од.	7,79 ± 3,20	5,53 ± 1,47	0,005
E/E' лат, ум. од.	6,44 ± 1,90	5,02 ± 1,64	0,001
E/E' ср., ум. од.	7,13 ± 2,82	5,24 ± 1,43	0,001
E' мед, см/с	7,70 ± 2,13	10,43 ± 3,15	0,001
E' лат, см/с	9,07 ± 3,19	11,53 ± 3,00	0,002
E' тк, см/с	13,05 ± 3,63	14,38 ± 3,23	0,151
A, см/с	11,16 ± 3,80	12,69 ± 3,28	0,022
S, см/с	8,23 ± 2,31	9,99 ± 2,61	0,001
S lat, см/с	8,91 ± 2,83	9,65 ± 2,00	0,093
Stk, см/с	14,18 ± 3,41	14,99 ± 3,28	0,546
TEI ЛШ, ум. од.	0,44 ± 0,11	0,42 ± 0,09	0,548
TEI ПШ, ум. од.	0,44 ± 0,10	0,43 ± 0,11	0,623
TAPSE, см	23,77 ± 3,85	23,27 ± 4,51	0,756
ТЗЛА, мм рт. ст.	17,96 ± 1,19	8,76 ± 1,82	0,001
ТПП, мм рт. ст.	7,37 ± 2,74	5,68 ± 1,66	0,001
ФВ ПШ, %	59,00 ± 20,94	72,86 ± 13,21	0,007
MAPSE med, см	8,8 (8,0; 12,2)	13,4 (11,5; 14,4)	0,031
MAPSE lat, см	13,13 ± 3,98	14,67 ± 1,58	0,135
ЮЛП, см ³	38,47 ± 11,30	35,27 ± 8,98	0,240
Повздожня вісь ЛП, см	6,36 ± 0,41	5,73 ± 0,57	0,001

Таблиця 2. Поділ хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і пацієнтів з ІХС без ознак ХСН за типами геометрії лівого шлуночка, % (n)

Типи геометрії ЛШ	ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ, n = 43	ІХС без ознак ХСН, n = 90	p
Нормальна геометрія	7 % (3)	39 % (35)	0,0002
Концентрична гіпертрофія	18 % (8)	16 % (14)	0,6671
Ексцентрична гіпертрофія	56 % (24)	23 % (21)	0,0002
Ексцентричне ремоделювання	14 % (6)	14 % (13)	0,9998
Концентричне ремоделювання	5 % (2)	8 % (7)	0,5278

Таблиця 3. Поділ хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від профілю діастолічного наповнення ЛШ, % (n)

Тип діастолічного наповнення	Хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, n = 43	Хворі на ІХС без ознак ХСН, n = 90	p
I тип	72 % (31)	73 % (66)	0,9038
II тип	26 % (11)	9 % (8)	0,0103
III тип	0 % (0)	0 % (0)	0,9999
Відсутні порушення	2 % (1)	18 % (16)	0,0110
Загалом	100 % (43)	100 % (90)	

випадку діастолічної дисфункції ЛШ «рестриктивного» типу.

У 26 % хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ зареєстрували діастолічне наповнення ЛШ «псевдонормального» типу, і тільки у 9 % пацієнтів з ІХС без ознак ХСН ($p = 0,01$).

Порушення діастолічного наповнення лівого шлуночка відсутні у 2 % хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Це значущо менше за відповідний показник у групі ІХС без ознак ХСН – 18 % ($p = 0,0110$).

У хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ визначили вірогідне зниження на 8 % ($p = 0,036$) швидкості транспульмонального потоку, на 15 % ($p = 0,042$) градієнта тиску в легеневій артерії порівняно з хворими на ІХС без ознак ХСН (табл. 1).

Обговорення

Згідно з даними дослідження PRESERVE [14], що включало 24 331 пацієнта з клінічно вираженою систолічною або діастолічною дисфункцією ЛШ, ХСН зі збереженою ФВ ЛШ (ФВ >50 %) діагностована у 59,9 % випадків.

Ехокардіографія – ключовий компонент діагнозу та оцінювання стану пацієнтів, в яких припускають наявність серцевої недостатності. ФВ ЛШ є важливим клінічним показником, за яким встановлюють тип ХСН, поряд із тим ФВ ЛШ – неспецифічний показник скоро-

чувальної функції, на жаль, недостатньо чутливий. ФВ, незважаючи на нормальну скоротливість, може бути низькою внаслідок дуже сильного перевантаження ЛШ; а може бути і нормальною, навіть коли скоротувальна функція порушена, але навантаження знижене. Незважаючи на відносно збереження ФВ ЛШ, пацієнти з ХСН і збереженою ФВ ЛШ усе ж мають незначні відхилення систолічної функції [13].

Дослідження, в яких оцінювали незалежні від навантаження показники скоротливої функції ЛШ, показали зниження систолічної функції в пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ порівняно з практично здоровими особами зівставного віку, а також безсимптомними гіпертензивними пацієнтами. Таке порушення систолічної функції підтверджено в численних дослідженнях, що здійснені з використанням тканинної доплерографії та методів візуалізації деформації лівого шлуночка. Такі відхилення найпомітніші при поздовжньому скороченні та руху базальних відділів ЛШ у ділянці мітрального кільця [7].

Результати, що отримали під час дослідження, збігаються з даними інших авторів [7]. У хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ вірогідно менші на 10 % амплітуда MAPSE med, на 18 % швидкість S med, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН, що свідчить про порушення систолічної функції ЛШ.

За даними ЕхоКГ [15], у хворих зі збереженою ФВ ЛШ і ХНН фенотип ХСН асоційований із прогресивним зменшенням розтяжності, збільшенням жорсткості аорти, підвищенням кінцево-сistolічної та зниженням ранньої діастолічної швидкості наповнення ЛШ.

Табакович-Вацеба В. О. [16] звертає увагу на збільшення розміру ЛП, діаметра аорти, кінцево-сistolічного, кінцево-діастолічного розмірів і кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка у хворих похилого віку з проявами ХСН і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка ішемічного генезу порівняно з практично здоровими особами зівставного віку. В нашому дослідженні у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ виявили вірогідно більший на 25 % діастолічний розмір лівого передсердя, на 11 % довгої осі лівого передсердя, на 12 % індекс КДО, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН. Але не встановили вірогідну різницю показників КДР, КДО, КСР, ФВ ЛШ у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

Структурна перебудова у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ різко відрізняється від такої у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. У багатьох, але не в усіх пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ визначають концентричне ремоделювання та гіпертрофію ЛШ, процеси, що характеризуються такими ознаками [7]: нормальним або майже нормальним кінцевим діастолічним об'ємом, збільшенням товщини стінки та/або маси ЛШ, підвищенням індексом відношення маси міокарда до об'єму його порожнини, збільшенням відносної товщини стінки. Однак у деяких пацієнтів із гемодинамічними ознаками СН не спостері-

гали структурну перебудову серця, вони мали нормальну геометрію ЛШ [7]. Відсутність структурних змін серця не виключає діагнозу ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Для порівняння в пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ зазвичай виявляють ексцентричне ремоделювання зі збільшенням кінцевого діастолічного об'єму та маси ЛШ, але незначним збільшенням товщини стінки, суттєвим зменшенням відношення маси до об'єму та товщини до радіусу [7].

За даними Фреймінгемського дослідження, гіпертрофія ЛШ у безсимптомних осіб середнього та похилого віку – незалежний довгостроковий предиктор виникнення ХСН зб ФВ ЛШ. Враховуючи вік і стать, 10-річний показник захворюваності на серцеву недостатність становив 0,77 (0,33–1,21) на 100 осіб із нормальним лівим шлуночком, 1,57 (0,37–2,72) в осіб із концентричною гіпертрофією та 2,11 (1,03–3,14) в осіб з ексцентричною гіпертрофією [17].

За даними дослідження округу Олмстед, серед 244 хворих на ХСН зб ФВ ЛШ гіпертрофія шлуночків діагностована в 42 %. У структурі типів геометрії ЛШ превалювала концентрична гіпертрофія та ремоделювання (53 %). Питома вага ексцентричної гіпертрофії становила 16 %, а нормальна геометрія ЛШ виявлена майже у третині (31 %) випадків ХСН зб ФВ ЛШ [18].

Результати дослідження свідчать: серед хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ переважала питома вага осіб з ексцентричною гіпертрофією (56 % проти 23 %; $p = 0,0002$) над відповідним показником у групі ІХС без ознак ХСН. За кількістю осіб із нормальною геометрією група хворих на ХСН із збереженою ФВ ЛШ вірогідно поступалася групі хворих на ІХС без ознак ХСН (7 % проти 39 %; $p = 0,0002$).

Аналогічні результати отримали автори дослідження [19]. Зробили висновок, що концентричне ремоделювання ЛШ – спільне, але не універсальне явище, і багато пацієнтів із ХСН зб ФВ ЛШ мають нормальну геометрію ЛШ чи навіть ексцентричне ремоделювання.

Найпомітніші спільні відхилення в пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ пов'язані з діастолічною дисфункцією. На думку дослідників [13], діастолічну дисфункцію нечасто реєструють у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. У стані спокою у третині пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ не виявляють ехографічні ознаки діастолічної дисфункції [7]. У нашому дослідженні тільки у 2 % хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ відсутні ехографічні критерії порушення діастолічного наповнення ЛШ.

У дослідженні округу Олмстед діастолічна дисфункція лівого шлуночка, за даними трансторакальної ехокардіографії, була поширеним і незалежним предиктором ХСН зб ФВ ЛШ у безсимптомній вибірці осіб середнього віку та літніх людей (24 % і 39 % мали діастолічну дисфункцію на початку і через 4 роки відповідно) [9]. Факторами ризику, які в пацієнтів із ХСН зб ФВ ЛШ прискорюють розвиток і прогресування діастолічної дисфункції ЛШ, погіршують прогноз життя, є артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, хронічна хвороба нирок [20].

У нашому дослідженні виявили вірогідну різницю між групами хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і на ІХС без ознак ХСН за показниками діастолічної функції ЛШ. Так, у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ були меншими на 26 % швидкості е' медіального фіброзного кільця мітрального клапана, на 21 % швидкості е' латерального фіброзного кільця мітрального клапана, на 9 % швидкості а' медіального фіброзного кільця мітрального клапана; більшими на 41 % відношення Е/е' медіального фіброзного кільця мітрального клапана, на 28 % відношення Е/е' латерального фіброзного кільця мітрального клапана, на 36 % середнього показника Е/е'. Це свідчить про підвищення кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку у хворих на ХСН. Результати відповідають даним фахової літератури останніх років.

Перенапруження ПШ у ХСН зб ФВ ЛШ пов'язане з підвищенням тиску наповнення лівого передсердя і ретроградним перевантаженням легеневих вен, капілярів та артерій, що викликає легеневу гіпертензію (ЛГ) і часто ускладнюється вторинним ремоделюванням судин легенів [21]. На ранніх стадіях більшість пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ не мають підвищення тиску наповнення ЛШ у спокої [7]. За даними нашого дослідження, 63 % хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ мали нормальний тиск наповнення ЛШ, розрахований за ехографічним показником Е/е' (менший за 9 ум. од.). За даними наукової літератури, ці пацієнти зазвичай мають нормальний рівень натрійуретичного пептиду у плазмі, що призводить до помилкового виключення діагнозу ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [7]. Це пояснюється тим, що підвищена продукція натрійуретичних пептидів зумовлена збільшенням напруження стінки міокарда, а хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ характеризуються гіпертрофією з невеликою порожниною ЛШ. Така структурна перебудова, згідно з законом Лапласа, не спричиняє підвищення кінцево-діастолічного стресу стінки [22]. Крім того, ожиріння асоціюється з нижчим за нормальний рівень BNP, і ці результати можуть пояснити зниження рівня BNP, що спостерігають у пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ [7]. У нашому дослідженні майже половина хворих на ХСН, а саме 44 %, мали ожиріння; в таких пацієнтів інформативність BNP у верифікації серцевої недостатності очікувано нижча, ніж в осіб із нормальною вагою.

Приблизно 70–80 % пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ мають легеневу гіпертензію [23], яку в нашому дослідженні діагностували у 72 % хворих. Як критерії наявності ЛГ використовували показники середнього тиску понад 20 мм рт. ст., систолічного тиску в легеневій артерії понад 35 мм рт. ст. і тиску заклинювання легеневих капілярів понад 25 мм рт. ст. Розвиток легеневої гіпертензії асоціювався в пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ з вірогідним зниженням на 8 % швидкості транспульмонального потоку, на 15 % градієнта тиску в легеневій артерії порівняно хворими на ІХС без ознак ХСН.

Оцінка градієнта тиску в легеневій артерії та швидкості транспульмонального потоку – важливий діагностичний

тест на захворювання серця лівих і правих його відділів [24]. Доведено, що дисфункцію правого шлуночка діагностують у 20–35 % пацієнтів із ХСН із збереженою ФВ ЛШ. Результати нашого дослідження показали: 23 % хворих на ХСН із збереженою ФВ ЛШ мали дисфункцію ПШ (за даними ТЕІ – >0,51). Дисфункція ПШ частіше розвивається в пацієнтів із нижчим значенням ФВ ЛШ, з тяжкою легеневою гіпертензією, а також у хворих із фібриляцією передсердь [24]. Власні спостереження показали тільки наявність тенденції до асоціації дисфункції ПШ із нижчою ФВ ЛШ ($61,8 \pm 14,7$ % проти $65,5 \pm 8,29$ %; $p = 0,313$), вищими показниками систолічного тиску в легеневій артерії ($63,1 \pm 27,9$ мм рт. ст. проти $49,3 \pm 23,3$ мм рт. ст.; $p = 0,341$), тиску заклинювання легеневих капілярів ($12,3 \pm 4,7$ мм рт. ст. проти $10,8 \pm 3,7$ мм рт. ст.; $p = 0,125$).

За даними дослідження [25], наявність дисфункції ПШ – потужний маркер збільшення смертності незалежно від тяжкості легеневої гіпертензії при ХСН із збереженою ФВ ЛШ.

Отже, особливостями структурно-геометричної та функціональної перебудови серця у хворих на ХСН із збереженою ФВ ЛШ слід вважати формування ексцентричної (56 %) та концентричної (18 %) гіпертрофії ЛШ, помірне збільшення індексу КДО ЛШ і лівого передсердя, формування у 98 % осіб діастолічної дисфункції внаслідок зростання кінцевого діастолічного тиску у ЛШ, що супроводжується розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії. Попри збережену ФВ ЛШ хворі на ХСН відрізняються вірогідно меншими показниками скоротливості лівого шлуночка (MAPSE med і S med) і ФВ ПШ.

Висновки

1. Структурно-геометрична перебудова серця у хворих на ХСН із збереженою ФВ ЛШ характеризується дилатацією лівого передсердя, помірним збільшенням індексу КДО ЛШ на 11,3 % ($p = 0,042$), зростанням на 16 % ($p = 0,013$) індексу маси міокарда ЛШ із формуванням ексцентричної (56 %) і концентричної (18 %) гіпертрофії ЛШ.

2. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка не виявлена у 2 % хворих на ХСН зб ФВ ЛШ. Порушення діастолічного наповнення ЛШ (72 % – «порушення релаксації», 26 % – «псевдонормальний» тип) відбувається внаслідок зростання кінцевого діастолічного тиску в ЛШ (збільшення на 41 % ($p = 0,0001$) відношення E/e' медіального фіброзного кільця мітрального клапана), у ЛП (підвищення понад удвічі ($p = 0,0001$) тиску заклинювання легеневих капілярів), супроводжується розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії (підвищення на 34 % ($p = 0,0001$) систолічного тиску в легеневій артерії).

3. Попри збережену ФВ ЛШ хворі на ХСН відрізняються вірогідно меншими показниками скоротливості лівого та правого шлуночків (на 10 % MAPSE med ($p = 0,031$), на 18 % S med ($p = 0,001$), на 19 % ($p = 0,007$) ФВ ПШ).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей систолічної функції у хворих на ХСН із проміжною ФВ ЛШ (40–49 %).

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», № держреєстрації 0117U006959.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Лисенко В. А., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сиволоп В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9865-4325](https://orcid.org/0000-0001-9865-4325)

Information about authors:

Lysenko V. A., PhD-student of the Department of Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Лысенко В. А., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сиволоп В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis / S. Khatibzadeh, F. Farzadfar, J. Oliver et al. *International journal of cardiology*. 2013. Vol. 168, Iss. 2. P. 1186-1194. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.065>
- [2] Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E. E. van Riet, A. W. Hoes, K. P. Wagenaar et al. *European journal of heart failure*. 2016. Vol. 18, Iss. 3. P. 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
- [3] Andersson C., Vasan R. S. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure clinics*, 2014. Vol. 10, Iss. 3. P. 377-388. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.04.003>
- [4] Diastolic dysfunction: from the discovery to the latest updates / T. V. Ashcheulova, H. V. Demydenko, N. M. Herasymchuk et al. *Запорожський медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 4. С. 538-545. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173358>
- [5] Tissue Doppler echocardiography improves the diagnosis of coronary artery stenosis in stable angina pectoris / S. Hoffmann, J. S. Jensen, A. Z. Iversen et al. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 13, Iss. 9. P. 724-729. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes001>

- [6] Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study / H. Dokainish, J. S. Nguyen, J. Bobek et al. *European journal of echocardiography*. 2011. Vol. 12, Iss. 11. P. 857-864. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jer157>
- [7] Borlaug B. A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*. 2014. Vol. 11, Iss. 9. P. 507-515. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.83>
- [8] Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16, Iss. 3. P. 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- [9] Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure / G. C. Kane, B. L. Karon, D. W. Mahoney et al. *JAMA*. 2011. Vol. 306, Iss. 8. P. 856-863. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201>
- [10] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк та ін. Київ, 2017. 68 с.
- [11] 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134, Iss. 13. P. e282-e293. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>
- [12] Gaasch W. H., Zile M. R. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Vol. 58, Iss. 17. P. 1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>
- [13] Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis / C. Ma, H. Luo, L. Fan et al. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020. Vol. 53, Iss. 7. P. e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- [14] Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study / D. H. Smith, M. L. Thorp, J. H. Gurwitz et al. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013. Vol. 6, Iss. 3. P. 333-342. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221>
- [15] Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction / N. C. Edwards, C. J. Ferro, J. N. Townsend, R. P. Steeds. *Heart*. 2008. Vol. 94, Iss. 8. P. 1038-1043. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.137539>
- [16] Табакович-Вацеба В. О. Роль кардіотропних аутоантитіл в прогнозуванні розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка та оцінці ефективності застосування бета-адреноблокатору у хворих на ІХС похилого віку : автореф. дис. ... канд. мед. освіти : 14.01.11 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2017. 23 с.
- [17] Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction / R. S. Velagaleti, P. Gona, M. J. Pencina et al. *The American journal of cardiology*. 2014. Vol. 113, Iss. 1. P. 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.028>
- [18] Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota / C. S. Lam, V. L. Roger, R. J. Rodeheffer et al. *Circulation*. 2007. Vol. 115, Iss. 15. P. 1982-1990. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659763>
- [19] Shah A. M. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports*. 2013. Vol. 10, Iss. 4. P. 341-349. <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0166-4>
- [20] Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction / M. Gori, M. Senni, D. K. Gupta et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35, Iss. 48. P. 3442-3451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu254>
- [21] The pathophysiology of pulmonary hypertension in left heart disease / S. Breitung, K. Ravindran, N. M. Goldenberg, W. M. Kuebler. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2015. Vol. 309, Iss. 9. P. L924-L941. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00146.2015>
- [22] Meijers W. C., van der Velde A. R., de Boer R. A. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands heart journal*. 2016. Vol. 24, Iss. 4. P. 252-258. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0817-7>
- [23] Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / T. M. Gorter, E. S. Hoendermis, D. J. van Velthuisen et al. *European journal of heart failure*. 2016. Vol. 18, Iss. 12. P. 1472-1487. <https://doi.org/10.1002/ejhf.630>
- [24] The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease / R. Naeije, J. L. Vachiery, P. Yerly, R. Vanderpool. *The European respiratory journal*. 2013. Vol. 41, Iss. 1. P. 217-223. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074312>
- [25] Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Obokata, Y. Reddy, V. Melenovsky et al. *European heart journal*. 2019. Vol. 40, Iss. 8. P. 689-697. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy809>

References

- [1] Khatibzadeh, S., Farzadfar, F., Oliver, J., Ezzati, M., & Moran, A. (2013). Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *International journal of cardiology*, 168(2), 1186-1194. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.065>
- [2] van Riet, E. E., Hoes, A. W., Wagenaar, K. P., Limburg, A., Landman, M. A., & Rutten, F. H. (2016). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*, 18(3), 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
- [3] Andersson, C., & Vasan, R. S. (2014). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure clinics*, 10(3), 377-388. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.04.003>
- [4] Ashcheulova, T. V., Demydenko, H. V., Herasymchuk, N. M., Rezuhenko, Yu. K., Kochubiel, O. A., & Ambrosova, T. M. (2019). Diastolic dysfunction: from the discovery to the latest updates. *Zaporozhye medical journal*, 21(4), 538-545. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173358>
- [5] Hoffmann, S., Jensen, J. S., Iversen, A. Z., Sogaard, P., Galatius, S., Olsen, N. T., Bech, J., Fritz-Hansen, T., Biering-Sorensen, T., Badskaer, J., Pietersen, A., & Mogelvang, R. (2012). Tissue Doppler echocardiography improves the diagnosis of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 13(9), 724-729. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes001>
- [6] Dokainish, H., Nguyen, J. S., Bobek, J., Goswami, R., & Lakkis, N. M. (2011). Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *European journal of echocardiography*, 12(11), 857-864. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jer157>
- [7] Borlaug, B. A. (2014). The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 11(9), 507-515. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.83>
- [8] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afalalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- [9] Kane, G. C., Karon, B. L., Mahoney, D. W., Redfield, M. M., Roger, V. L., Burnett, J. C., Jr, Jacobsen, S. J., & Rodeheffer, R. J. (2011). Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*, 306(8), 856-863. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201>
- [10] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Parkhomenko, O. M., Rudyk, Yu. S., & Sychov, O. S. (2017). *Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017)* [Recommendation of Association of Cardiologists of Ukraine for the treatment of chronic heart failure in adults (2017)]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [11] WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure:

- A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 134(13), e282-e293. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>
- [12] Gaasch, W. H., & Zile, M. R. (2011). Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>
- [13] Ma, C., Luo, H., Fan, L., Liu, X., & Gao, C. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Brazilian journal of medical and biological research*, 53(7), e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- [14] Smith, D. H., Thorp, M. L., Gurwitz, J. H., McManus, D. D., Goldberg, R. J., Allen, L. A., Hsu, G., Sung, S. H., Magid, D. J., & Go, A. S. (2013). Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 6(3), 333-342. <https://doi.org/10.1161/CIR-COUTCOMES.113.000221>
- [15] Edwards, N. C., Ferro, C. J., Townend, J. N., & Steeds, R. P. (2008). Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*, 94(8), 1038-1043. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.137539>
- [16] Tabakovich-Vatseba, V. O. (2017). *Rol kardiotropnykh autoantytel v prohnozuvanni rozvytku systolichnoyi dysfunktsiyi livoho shlunochka ta otsyntsi efektyvnosti zastosuvannya beta-adrenoblokatoru u khvorykh na ikhs pokhyloho viku* (Author's ref. dis. cand. honey. education: 14.01.11) [The role of cardiotropic autoantibodies in predicting the development of left ventricular systolic dysfunction and assessing the effectiveness of beta-blockers in patients with coronary heart disease in the elderly (Abstract of Doctoral Dissertation)]. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv. [in Ukrainian].
- [17] Velagaleti, R. S., Gona, P., Pencina, M. J., Aragam, J., Wang, T. J., Levy, D., D'Agostino, R. B., Lee, D. S., Kannel, W. B., Benjamin, E. J., & Vasan, R. S. (2014). Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *The American journal of cardiology*, 113(1), 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.028>
- [18] Lam, C. S., Roger, V. L., Rodeheffer, R. J., Bursi, F., Borlaug, B. A., Ommen, S. R., Kass, D. A., & Redfield, M. M. (2007). Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*, 115(15), 1982-1990. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659763>
- [19] Shah, A. M. (2013). Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports*, 10(4), 341-349. <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0166-4>
- [20] Gori, M., Senni, M., Gupta, D. K., Charytan, D. M., Kraigher-Krainer, E., Pieske, B., Claggett, B., Shah, A. M., Santos, A. B., Zile, M. R., Voors, A. A., McMurray, J. J., Packer, M., Bransford, T., Lefkowitz, M., Solomon, S. D., & PARAMOUNT Investigators (2014). Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*, 35(48), 3442-3451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu254>
- [21] Breiting, S., Ravindran, K., Goldenberg, N. M., & Kuebler, W. M. (2015). The pathophysiology of pulmonary hypertension in left heart disease. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 309(9), L924-L941. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00146.2015>
- [22] Meijers, W. C., van der Velde, A. R., & de Boer, R. A. (2016). Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands heart journal*, 24(4), 252-258. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0817-7>
- [23] Gorter, T. M., Hoendermis, E. S., van Veldhuisen, D. J., Voors, A. A., Lam, C. S., Geelhoed, B., Willems, T. P., & van Melle, J. P. (2016). Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*, 18(12), 1472-1487. <https://doi.org/10.1002/ejhf.630>
- [24] Naeije, R., Vachiery, J. L., Yerly, P., & Vanderpool, R. (2013). The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *The European respiratory journal*, 41(1), 217-223. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074312>
- [25] Obokata, M., Reddy, Y., Melenovsky, V., Pislaru, S., & Borlaug, B. A. (2019). Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European heart journal*, 40(8), 689-697. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy809>



Порівняльна фармакодинаміка каптоприлу при інтраназальному й ентеральному шляхах уведення при неускладнених гіпертензивних кризах на амбулаторному етапі лікування

І. Л. Кечин^{ID A,B,C}, В. В. Гладішев^{ID *D,F}, І. О. Пухальська^{ID E}

Запорізький державний медичний 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

Неускладнені гіпертензивні кризи (ГК) без гострого або прогресивного ураження органів-мішеней становлять потенційну загрозу життю хворого, потребують швидкого зниження артеріального тиску (АТ) протягом кількох годин або доби в амбулаторних умовах. Чинний протокол терапії цієї патології недосконалий, оскільки не пропонує лікарю первинної ланки чіткої та зрозумілої інформації щодо призначення ефективних і комплаєнтних лікарських засобів. Використання в таких випадках назального транспорту антигіпертензивних активних фармацевтичних інгредієнтів у відповідних лікарських формах дає можливість забезпечення їхнього швидкого доставлення у кров'яне русло та периваскулярні структури головного мозку. На підставі попереднього досвіду, враховуючи результати біофармацевтичних досліджень фармакодинаміки та фармакокінетики каптоприлу, в Запорізькому державному медичному університеті розробили та впровадили у практику інноваційну лікарську форму каптоприлу для трансмукозного застосування – 2,5 % інтраназальний гель із контрольованим вивільненням субстанції каптоприлу.

Мета роботи – дослідження фармакодинаміки гель-каптоприлу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) із неускладненими гіпертензивними кризами.

Матеріали та методи. Обстежили 58 амбулаторних хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК. Група дослідження – 30 хворих віком від 38 до 69 років (середній вік – $52,60 \pm 5,03$ року) з середньою тривалістю захворювання $11,50 \pm 2,72$ року, які отримували інтраназально в обидва носові ходи аплікації по 0,5 мл гелю з каптоприлом 2,5 % за допомогою шприца з дозатором. Група порівняння – 28 хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК віком від 37 до 65 років, тривалість АГ – $10,80 \pm 2,63$ року, які отримували каптоприл в еквівалентній дозі перорально. Референтний препарат – каптоприл у таблетках із вмістом 0,025 г активної фармацевтичної субстанції. У динаміці лікування визначали показники офісного АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) у кризовому стані через 60, 120, 240 хв після застосування каптоприлу. У зв'язку з асиметричністю розподілу варіант застосували метод непараметричної статистики – парний критерій Вілкоксона.

Результати. Встановили суттєву редукцію систолічного та діастолічного АТ через годину після інтраназальної аплікації гелю на 19,9 % і 23,8 % відповідно, а після застосування каптоприлу в таблетках систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск мали тільки тенденцію до зменшення – на 8,8 % і 11,6 % відповідно. Через 2 години після застосування гелю САТ і ДАТ додатково знизилися на 23,5 % та 23,5 % відповідно, досягнувши рівня, що рекомендований провідними кардіологами України. Після перорального застосування таблеток каптоприлу САТ знизився на 13 %, ДАТ і ЧСС показали тільки тенденцію до редукції. Через 4 години після застосування гелю з каптоприлом спостерігали поступове підвищення САТ, рівень ДАТ зберігався майже на тому самому рівні. Після аплікації гель-каптоприлу ЧСС у динаміці лікування залишалася без змін за наявності тенденції до прискорення в перший час і знизилася на 4 годину на 12,4 %.

Висновки. Здійснили рандомізоване відкрите контрольоване дослідження фармакодинаміки назальної форми каптоприлу у формі 2,5 % гелю на гідрофільній основі порівняно з його таблетованою лікарською формою у хворих на АГ із неускладненими гіпертензивними кризами. Встановили, що назальна лікарська форма каптоприлу забезпечує зниження АТ до рівня, рекомендованого при неускладнених ГК, протягом 4 годин ефективніше, ніж його пероральна форма. Назальний гель каптоприлу має хорошу стерпність, побічні ефекти від його застосування майже відсутні.

Ключові слова: гіпертензивний криз, гель-каптоприл, інтраназальне застосування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 103–108

Comparative pharmacodynamics of intranasal and enteral administration of captopril for uncomplicated hypertensive crises

I. L. Kechyn, V. V. Hladyshev, I. O. Pukhalska

Uncomplicated hypertensive crises without acute or progressive damage to the target organs pose a potential threat to the patient's life and require rapid reduction of arterial pressure within hours or days in an outpatient setting. The existing protocol for the treatment of this pathology

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226857>

UDC 616.12-008.331-039.31-085:(615.225.2+615.032.21)

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226857](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226857)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 103–108

Key words: hypertensive crises, captopril gel, intranasal administration.

*E-mail: gladishevuv@gmail.com

Received: 03.11.2020 // Revised: 19.11.2020 // Accepted: 30.11.2020

is not entirely perfect, as it does not offer the primary physician a clear and unambiguous description of the use of effective and complementary drugs. The use in these cases of nasal transport of antihypertensive active pharmaceutical ingredients in appropriate dosage forms makes it possible to ensure their rapid delivery to the bloodstream and perivascular structures of the brain. Based on previous experience, and taking into account biopharmaceutical research on pharmacodynamics and pharmacokinetics of captopril innovative captopril dosage form has been developed and put into practice for transmucosal administration as 2.5 % intranasal gel with controlled releasing of captopril substance in Zaporizhzhia State Medical University.

The aim of the research was to study the pharmacodynamics of captopril gel in patients with arterial hypertension with uncomplicated hypertensive crises.

Materials and methods. 58 outpatients with stage 2 arterial hypertension with uncomplicated cardiac crises were surveyed, an experienced group had 30 patients aged from 38 to 69 years (average age 52.60 ± 5.03 years) with average duration of disease 11.50 ± 2.72 years, obtained the intranasal application into two nasal routes 0.5 ml 2.5 % captopril gel with a dose syringe. Comparison group had 28 patients with stage 2 arterial hypertension with uncomplicated cardiac crises aged from 37 to 65 years with duration of arterial hypertension 10.8 ± 2.63 years, obtained peroral captopril in equivalent dose. Captopril tablets 0.025 g were used as a reference drug. In the course of treatment, the indicators of office blood pressure and heart rate in the crisis state were determined after 60, 120 and 240 minutes after the use of captopril. Because of asymmetric distribution, the non-parametric method – the Wilcoxon signed-rank test – was used.

Results. There has been a significant reduction in systolic and diastolic arterial pressure one hour after the gel's intranasal application by 19.9 % and 23.8 % respectively, whereas, after the use of captopril in tablets, there is only a tendency to decrease systolic and diastolic pressures by 8.8 % and 11.6 % respectively. Two hours after the use of the gel, systolic and diastolic blood pressure decreased by 23.5 % and 23.5 % respectively, reaching the level recommended by the leading cardiologists of Ukraine. After oral administration of the captopril tablets, systolic arterial pressure decreased by 13 %, diastolic arterial pressure, and heart rate showed only a downward trend. Four hours after the use of the captopril gel, there was a gradual increase in systolic arterial pressure, and the level of diastolic arterial pressure remained almost the same. After application of captopril gel, the heart rate in the treatment dynamics remained unchanged, with a trend of acceleration in the first time of treatment, and decreased by 4 hours by 12.4 %.

Conclusions. A randomized, controlled study of nasal captopril pharmacodynamics in the form of 2.5 % hydrophilic gel compared to its tableted dosage form in patients with arterial hypertension with uncomplicated hypertensive crises was carried out. It has been established that the nasal dosage form of captopril provides for the reduction of the arterial pressure to the level recommended in the case of uncomplicated hypertensive crises for 4 hours more efficiently than the oral agent. Captopril nasal gel has been shown to have good tolerance and there are practically no side effects from its use.

Key words: hypertensive crises, captopril gel, intranasal administration.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 103–108

Сравнительная фармакодинамика каптоприла при интраназальном и энтеральном путях введения при неосложнённых гипертензивных кризах

И. Л. Кечин, В. В. Гладышев, И. А. Пухальская

Неосложненные гипертензивные кризы (ГК) без острого или прогрессирующего поражения органов-мишеней представляют потенциальную угрозу жизни больного, требуют быстрого снижения артериального давления (АД) в течение нескольких часов или суток в амбулаторных условиях. Действующий протокол терапии этой патологии несовершенен, поскольку не предлагает врачу первичного звена четкой и ясной информации о назначении эффективных и комплаентных лекарственных средств. Использование в данных случаях назального транспорта антигипертензивных активных фармацевтических ингредиентов в соответствующих лекарственных формах дает возможность обеспечения их быстрой доставки в кровяное русло и периваскулярные структуры головного мозга.

На основании предыдущего опыта, учитывая биофармацевтические исследования фармакодинамики и фармакокинетики каптоприла, в Запорожском государственном медицинском университете разработана и внедрена в практику инновационная лекарственная форма каптоприла для трансмукозного применения – 2,5 % интраназальный гель с контролируемым высвобождением субстанции каптоприла.

Цель работы – исследование фармакодинамики геля-каптоприла у больных артериальной гипертензией (АГ) с неосложненными гипертензивными кризами.

Материалы и методы. Обследовали 58 амбулаторных больных АГ II стадии с неосложненными кардиальными ГК. Группа исследования – 30 больных в возрасте от 38 до 69 лет (средний возраст – $52,60 \pm 5,03$ года) со средней длительностью заболевания $11,50 \pm 2,72$ года, которые получали интраназально в оба носовых хода аппликации по 0,5 мл 2,5 % геля с каптоприлом с помощью шприца с дозатором. Группа сравнения – 28 больных АГ II стадии с неосложненными кардиальными ГК в возрасте от 37 до 65 лет, длительность АГ – $10,80 \pm 2,63$ года, которые принимали каптоприл в эквивалентной дозе перорально. Референтный препарат – каптоприл в таблетках с содержанием 0,025 г активной фармацевтической субстанции. В динамике лечения определяли показатели офисного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в кризисном состоянии через 60, 120, 240 мин после применения каптоприла. В связи с асимметричностью распределения вариант применен метод непараметрической статистики – парный критерий Вилкоксона.

Результаты. Установлена существенная редукция систолического и диастолического АД через час после интраназальной аппликации геля на 19,9 % и 23,8 % соответственно, а после применения каптоприла в таблетках отмечена лишь тенденция к уменьшению систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления на 8,8 % и 11,6 % соответственно. Через 2 часа после применения геля САД и ДАД дополнительно снизились на 23,5 % и 23,5 % соответственно, достигнув уровня, рекомендованного ведущими кардиологами Украины. После перорального применения таблеток каптоприла САД снизилось на 13 %, ДАД и ЧСС показали лишь тенденцию к редукции. Через 4 часа после применения геля с каптоприлом отмечено постепенное повышение САД, уровень ДАД сохранялся

практически на том же уровне. После аппликации гель-каптоприла ЧСС в динамике лечения оставалась без изменений при наличии тенденции к ускорению в первое время лечения и снизилась на 4 час на 12,4 %.

Выводы. Проведено рандомизированное открытое контролируемое исследование фармакодинамики назальной формы каптоприла в виде 2,5 % геля на гидрофильной основе по сравнению с его таблетированной лекарственной формой у больных АГ с неосложненными ГК. Отмечено, что назальная лекарственная форма каптоприла обеспечивает снижение АД до уровня, рекомендованного при неосложненных ГК, в течение 4 часов более эффективно, чем его пероральная форма. Установлено, что назальный гель каптоприла имеет хорошую переносимость, побочные эффекты от его применения практически отсутствуют.

Ключевые слова: гипертензивный криз, гель-каптоприл, интраназальное введение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 103–108

Гіпертензивні кризи (ГК) становлять потенційну загрозу для життя хворого і потребують швидкого (протягом кількох годин) зниження артеріального тиску (АТ) [1]. Для визначення тактики лікування ГК використовують терміни невідкладний, неускладнений (hypertensive emergency) та екстрений, ускладнений (hypertensive urgency) стани при АГ. Такий підхід дає змогу стратифікувати ризик судинних ускладнень, а також визначає стратегію лікування: ускладнені гіпертензивні кризи (з гострим або прогресивним ураженням органів-мішеней) становлять пряму загрозу життю хворого й потребують негайного зниження АТ – протягом першої години лікування у стаціонарі; неускладнені гіпертензивні кризи (без гострого або прогресивного ураження органів-мішеней) є потенційною загрозою життю хворого, потребують швидкого зниження АТ (протягом кількох годин або доби в амбулаторних умовах) [2,3].

Що ж пропонує уніфікований клінічний протокол лікарям для терапії ГК? При ускладнених ГК усе зрозуміло: хворі з такими кризами потребують негайної госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та швидкого (протягом першої години) зниження АТ, часто з призначенням внутрішньовенної інфузійної терапії. У разі розвитку неускладнених ГК у протоколі зазначено: зниження АТ при неускладненому ГК проводиться протягом годин/доби. АТ потрібно знизити до відносно безпечного рівня, швидкість зниження середнього АТ повинна становити не більше ніж 25 % упродовж першої години. Для того, щоб уникнути надмірного зниження АТ, рекомендується починати лікування з низьких доз (? – авторське запитання) антигіпертензивних препаратів, при необхідності – повторити приймання через 1–2 години. Особливо обережно потрібно підходити до зниження АТ у пацієнтів з ознаками вираженого атеросклерозу, зокрема пацієнтів старечого віку. У цієї категорії пацієнтів призначення АК (ББК) короткої дії (ніфедипіну) може призвести до розвитку нападу стенокардії внаслідок швидкої та вираженої гіпотензивної дії препарату та розвитку синдрому обкрадання. Якщо необхідний ніфедипін, його доцільно призначати у $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ стандартної дози в комбінації з пропранололом (коли немає протипоказань) [4].

У протоколі, що наведений, є застереження щодо призначення ніфедипіну: його доцільно призначати в $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ стандартної дози в комбінації з пропранололом, що може додатково збільшити гіпотензивну відповідь. Відомо, що фармадипін – це ніфедипін у розчиненій лікарській

формі, розроблений у ДЗ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», що широко призначається лікарями при ГК у формі крапель [5]. Як лікар первинної ланки може точно розрахувати необхідну дозу крапель фармадипіну, що не перевищує рекомендований рівень – не більше ніж 25 % від вихідного рівня, беручи до уваги « $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ стандартної дози ніфедипіну, тобто 10 мг»? 1 мл фармадипіну 20 мг субстанції – це 30 крапель спиртового розчину. Рекомендована доза 10 мг = 15 крапель, $\frac{1}{2}$ дози від 10 мг = 5 мг або 7,5 краплі, $\frac{1}{3}$ = 3,33 краплі.

Отже, лікар залишається з проблемою лікування неускладненого ГК сам на сам й ухвалює рішення щодо тактики ведення хворого з ГК на підставі особистого досвіду та рекомендацій експертів, бо не здійснювали доказові клінічні дослідження в цьому напрямі.

Вихід із цієї ситуації за умов недостатнього фінансування фармакологічної науки бачимо в модифікації відомих антигіпертензивних препаратів, яка допомогла б оминати «метаболізм першого проходження через печінку», а також розробленні нових лікарських форм для трансмукозного аплікаційного застосування з поліпшеними фармакокінетичними властивостями. Обрали інтраназальний трансмукозний шлях у зв'язку з необхідністю швидко доставити діючу антигіпертензивну субстанцію у кров'яне річище та периваскулярні структури головного мозку [6,7]. Переваги інтраназального шляху доставлення субстанцій:

- судинні сплетіння в порожнині носа забезпечують прямий шлях у потік крові для субстанцій, що легко перетинають слизові оболонки;

- пряма абсорбція у кров'яне русло дає змогу уникнути ураження шлунково-кишкового тракту і печінки при метаболізмі першого проходження (руйнування ліків ферментами печінки), а отже можна швидше, економніше та передбачуванише застосовувати лікарські субстанції, ніж при ентеральному шляху;

- для багатьох лікарських засобів показники абсорбції та концентрації у плазмі крові зіставні з такими в разі внутрішньовенного введення і, як правило, мають перевагу над підшкірним чи внутрішньом'язовим шляхами введення;

- простота, зручність і безпека застосування препарату, майже повна безболісність; не потребує стерилізації, застосування внутрішньовенних катетерів чи інших пристроїв для інфузійної терапії;

- у зв'язку з незначною відстанню слизової оболонки носа від головного мозку та цереброспінальної рідини

концентрація лікарських речовин у структурах мозку може перевищувати концентрацію у плазмі [8–10].

Ці переваги сприяють поліпшенню комплаєнтності пацієнтів, а головне – прискорюється швидкість розвитку системної дії. У разі інтраназальної аплікації діючої субстанції системний ефект настає вже через 5–7 хвилин [11,12].

Інтраназальний транспорт ксенобіотиків здійснюється двома шляхами – внутрішньоклітинним і позаклітинним. Внутрішньоклітинний шлях починається з ендцитозу нюховими сенсорними клітинами, за яким слідує аксональний транспорт до їхніх синаптичних щілин у нюховій цибуліні, де субстанція зазнає екзоцитозу. Цей трансинаптичний процес повторюється нюховими нейронами, тим самим розподіляючи препарат в інші ділянки мозку. У разі позаклітинного механізму лікарські засоби транспортуються безпосередньо у спинномозкову рідину, спочатку проходячи через параклітинний простір епітелію носа, далі перинеурально в субарахноїдальний простір мозку [13,14].

На підставі попереднього досвіду, враховуючи результати біофармацевтичних досліджень фармакодинаміки та фармакокінетики каптоприлу, в Запорізькому державному медичному університеті розробили та впровадили у практику інноваційну лікарську форму каптоприлу для трансмукозного застосування – 2,5 % інтраназальний гель із контрольованим вивільненням субстанції каптоприлу [15,16].

Мета роботи

Дослідження фармакодинаміки гель-каптоприлу у хворих на АГ із неускладненими гіпертензивними кризами.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 58 амбулаторних хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК. Група дослідження – 30 хворих віком від 38 до 69 років (середній вік – $52,60 \pm 5,03$ року) з середньою тривалістю захворювання $11,50 \pm 2,72$ року, які отримували інтраназально в обидва носові ходи аплікації гель-каптоприлу в дозі 25 мг субстанції каптоприлу (по 0,5 мл 2,5 % гелю) за допомогою шприца з дозатором. Група порівняння – 28 хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК віком від 37 до 65 років, тривалість АГ – $10,80 \pm 2,63$ року, які отримували каптоприл в еквівалентній дозі перорально. Референтний препарат – каптоприл у таблетках із вмістом 0,025 г активної фармацевтичної субстанції.

Критерії виключення з дослідження: гіпертрофічна кардіоміопатія, обструкція вихідного тракту лівого шлуночка, симптоматична АГ, ХОЗЛ, документована ІХС, хронічна хвороба нирок, порушення ритму та блокади, ендокринна патологія, вади серця, системні захворювання сполучної тканини, приймання нестероїдних протизапальних препаратів протягом не менше ніж 2 тижні до початку дослідження.

Таблиця 1. Динаміка офісного артеріального тиску та ЧСС під впливом гель-каптоприлу

Показники	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв
Кризовий рівень, мм рт. ст.	187,5 ± 8,22	109,30 ± 4,22	79,2 ± 7,5
1 година	150,2 ± 7,1* -19,9 %	84,30 ± 7,84* -23,8 %	85,90 ± 3,32 +8,46 %
2 година	143,5 ± 9,2* -23,5 %	80,5 ± 6,11* -26,35 %	77,2 ± 5,3 -2,6 %
4 година	156,3 ± 10,3* -16,6 %	82,7 ± 7,7* -24,3 %	69,4 ± 6,6* -12,4 %

*: $p < 0,05$ щодо до кризового рівня.

Таблиця 2. Динаміка офісного артеріального тиску та ЧСС під впливом таблеток каптоприлу

Показники	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв
Кризовий рівень, мм рт. ст.	185,60 ± 9,41	104,30 ± 10,5	78,1 ± 8,5
1 година	169,20 ± 8,84 -8,8 %	92,2 ± 8,07 -11,6 %	72,4 ± 5,2 -8,3 %
2 години	161,4 ± 9,7* -13,0 %	84,8 ± 7,3 -8,7 %	74,6 ± 6,8 -4,5 %
4 година	168,5 ± 10,3 -9,2 %	82,4 ± 7,5* -21,0 %	77,3 ± 7,3 -1,1 %

*: $p < 0,05$ щодо кризового рівня.

Усі пацієнти дали згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження узгоджено етичною комісією ЗДМУ. Дослідження виконали на догоспітальному етапі в поліклініці Запорізького обласного центру серцево-судинних захворювань.

Для вивчення впливу гель-каптоприлу для аплікаційного застосування на перебіг неускладнених церебральних ГК виконали порівняльне дослідження з каптоприлом у таблетках при пероральному застосуванні в еквімолярних дозах і 25 мг. У динаміці лікування визначали показники офісного АТ і ЧСС у кризовому стані через 60, 120 і 240 хв після застосування каптоприлу. У зв'язку з асиметричністю розподілу варіант застосували метод непараметричної статистики – парний критерій Вілкоксона.

Результати

Після разової аплікації гелю більшість хворих (85,4 %) визначили суттєве поліпшення самопочуття. У всіх пацієнтів частота скарг на головний біль знизилася через добу лікування з $83,8 \pm 6,3$ % до $11,4 \pm 2,3$ %; частота скарг на запаморочення – з $74,5 \pm 6,6$ % до $4,8 \pm 1,0$ % ($p < 0,0001$). Значно рідше визначали скарги на болі в прекардіальній ділянці серця: до лікування – $54,5 \pm 6,8$ %, після – $7,6 \pm 0,6$ % ($p < 0,01$). Зменшилася частота скарг на підвищену стомлюваність і слабкість. Порушення ритму та провідності на ЕКГ не зареєстрували.

Результати впливу гель-каптоприлу та каптоприлу в таблетках на показники офісного АТ і ЧСС у динаміці лікування наведені в *таблицях 1, 2*.

Обговорення

Встановили, що у хворих, які отримували гель-каптоприл інтраназально в дозі 25 мг, через годину після аплікації САТ знижувався на 19,9 % ($p < 0,05$), ДАТ – на 23,8 % ($p < 0,05$), а після перорального застосування 25 мг каптоприлу в таблетках САТ і ДАТ мали тільки тенденцію до зниження: на 8,8 % і 11,6 % відповідно. Після аплікації гелю-каптоприлу ЧСС у динаміці лікування майже не змінювалась за наявності слабкої тенденції до прискорення в першу годину лікування, на 4 годину знизилася на 12,4 % ($p < 0,05$).

Через 2 години після аплікації гелю САТ і ДАТ суттєво знизились, досягнувши рівня, рекомендованого провідними кардіологами України [1].

За даними, що наведені в таблиці 2, через 2 години після перорального приймання таблеток каптоприлу САТ знизився на 13 % ($p < 0,05$). ДАТ і ЧСС мали тільки тенденцію до редукції.

Під час вимірювання артеріального тиску через 4 години після аплікації гелю з каптоприлом визначили поступове підвищення САТ, яке переважило рівень редукції через 1 годину. Зниження ДАТ було майже на тому самому рівні, що і через 1 годину. Запас часу в 4 години дає змогу лікарю розв'язати питання щодо визначення адекватної післякризової антигіпертензивної терапії.

У 3 хворих групи порівняння та у 2 пацієнтів групи дослідження визначили побічну дію – появу сухого кашлю, майже відсутній через добу від початку лікування. Інші побічні та небажані ефекти не зафіксували.

Висновки

1. Здійснили рандомізоване відкрите контрольоване дослідження фармакодинаміки назальної форми каптоприлу у формі 2,5 % гелю на гідрофільній основі порівняно з його таблетованою лікарською формою у хворих на АГ із неускладненими гіпертензивними кризами.

2. Встановили, що назальна лікарська форма каптоприлу забезпечує зниження АТ до рівня, рекомендованого при неускладнених ГК, протягом 4 годин ефективніше, ніж його пероральна форма.

3. Назальний гель каптоприлу має хорошу переносність, побічні ефекти від його застосування майже відсутні.

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні інноваційних вітчизняних аплікаційних лікарських засобів для терапії серцево-судинних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кечин І. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб і симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1446-8179](https://orcid.org/0000-0002-1446-8179)

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4370-6604](https://orcid.org/0000-0003-4370-6604)

Information about authors:

Kechyn I. L., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кечин И. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пухальская И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.




Список літератури

- [1] Островская Ю. И., Мелехов А. В. Гипертонический криз – тактика ведения и предотвращения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017. № 3. С. 47-52.
- [2] Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов / Е. В. Крюков, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов и др. *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94, № 1. С. 52-56. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56>
- [3] Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В. Менеджмент неосложненного гипертонического криза в практике семейного врача. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. Т. 24, № 1. С. 16-19.
- [4] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія. Первинна медична допомога (догоспітальний етап). Вторинна (спеціалізована) медична допомога (2012 рік). *Артеріальна гіпертензія*. 2012. № 1. С. 67-95.
- [5] Неотложная помощь у больных с гипертоническими кризами на догоспитальном этапе / Б. Г. Соттиев, Ф. Г. Абдуллажанов, К. А. Махмудов, Ф. Э. Кучкарова. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019. № 2. С. 67-68.
- [6] Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain / T. P. Crowe, M. Greenlee, A. G. Kanthasamy, W. H. Hsu. *Life sciences*. 2018. Vol. 195. P. 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.025>
- [7] Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department / A. M. Bailey, R. A. Baum, K. Horn et al. *The Journal of emergency medicine*. 2017. Vol. 53, Iss. 1. P. 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.01.020>
- [8] Alshweiat A., Ambrus R., Csoka I. Intranasal Nanoparticulate Systems as Alternative Route of Drug Delivery. *Current medicinal chemistry*. 2019. Vol. 26, Iss. 35. P. 6459-6492. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190827151741>
- [9] Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration / J. J. Lochhead, D. J. Wolak, M. E. Pizzo, R. G. Thorne. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 2015. Vol. 35, Iss. 3. P. 371-381. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.215>
- [10] Lokhande S. S. A Review on Intranasal Drug Delivery System with Recent Advancement. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences*. 2018. Vol. 9, Iss. 1. P. 12-18. <https://doi.org/10.5958/2321-5844.2018.00004.3>
- [11] Xu Y., Wei L., Wang H. Progress and perspectives on nanoplateforms for drug delivery to the brain. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Vol. 57. P. 101636. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101636>
- [12] Patel A. A., Patel R. J., Patel S. R. Nanomedicine for Intranasal Delivery to Improve Brain Uptake. *Current drug delivery*. 2018. Vol. 15, Iss. 4. P. 461-469. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171013150534>
- [13] Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics / H. Kumar, G. Mishra, A. K. Sharma et al. *Pharmaceutical nanotechnology*. 2017. Vol. 5, Iss. 3. P. 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>

- [14] Биофармацевтические аспекты дизайна интраназальных лекарственных форм / Н. Б. Демина, Е. О. Бахрушина, А. И. Бардаков, И. И. Краснюк. *Фармация*. 2019. № 3. С. 12-17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-02>
- [15] Алмохамад Жумаа Абдуллах. Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів з каптоприлом для терапії артеріальної гіпертензії: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2014. 230 с.
- [16] Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм / В. В. Гладышев, Алмохамад Жумаа Абдуллах, А. П. Лисянская и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 5. С. 69-73.
- [14] maceutical aspects]. *Farmatsiya*, (3), 12-17. [in Russian]. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-02>
- [15] Abdullakh, A. Zh. (2014). *Rozrobka skladu ta tekhnologii miakykh likarskykh zasobiv z kaptoprylom dlia terapii arterialnoi hipertenzii* [Development of composition and technology of semisolid medications with captopril for therapy of arterial hypertension (Doctoral PhD dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [16] Gladyshev, V. V., Abdullakh, A. Zh., Lisyanskaya, A. P., Kechin, I. L., & Biryk, I. A. (2013). *Izuchenie vliianiia osnov-nositelei na intensivnost vysvobozhdeniia kaptopriila iz nasalnykh miagkikh lekarstvennykh form* [Study of ointment base influence over intensity of captopril release from nasal semisolid dosage forms]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, (5), 69-73. [in Russian].
- ### References
- [1] Ostrovskaya, Yu. I., & Melekhov, A. V. (2017). Gipertonicheski kriz – taktika vedeniya i predotvrashcheniya [A hypertension stroke is tactics of conduct and prevention]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*, (3), 47-52. [in Russian].
- [2] Kryukov, E. V., Potekhin, N. P., Fursov, A. N., Chernetsov, V. A., Chernov, S. A., & Zakharova, E. G. (2016). Gipertonicheski kriz: sovremenyi vzglyad na problemu i optimizatsiya lechebno-diagnosticheskikh podkhodov [Hypertensive crisis: modern view of the problem and optimization of diagnostic and therapeutic modalities]. *Klinicheskaya Meditsina*, 94(1), 52-56. [in Russian]. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56>
- [3] Ambrosova, T. M., & Ashcheulova, T. V. (2018). Menedzhment neoslozhnennogo gipertenzivnogo kriza v praktike semeinogo vracha [Uncomplicated hypertensive crisis management in family practice]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, (1), 16-19. [in Russian].
- [4] (2012). Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy. Arterialna hipertenzia, pervynna medychna dopomoha (dohospitalnyi etap), vtorynna (spetsialisovana) pervynna medychna dopomoha (2012 rik) [Compatible clinical protocol of medicare. hyperpiesis, primary medicare (before the hospital stage) secondary (specialized) medicare]. *Arterialnaya gipertenziya*, (1), 67-95. [in Ukrainian].
- [5] Sottiev, B. G., Abdullazhanov, F. G., Makhmudov, K. A. & Kuchkarova, F. E. (2019). Neotlozhnaya pomoshch u bolnykh s gipertonicheskimi krizami na dogospitalnom etape [First aid for patients with hypertension strokes on the before the hospital stage]. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*, (2), 67-68. [in Russian].
- [6] Crowe, T. P., Greenlee, M., Kanthasamy, A. G., & Hsu, W. H. (2018). Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life sciences*, 195, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.025>
- [7] Bailey, A. M., Baum, R. A., Horn, K., Lewis, T., Morizio, K., Schultz, A., Weant, K., & Justice, S. N. (2017). Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *The Journal of emergency medicine*, 53(1), 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.01.020>
- [8] Alshweiat, A., Ambrus, R., & Csoka, I. (2019). Intranasal Nanoparticulate Systems as Alternative Route of Drug Delivery. *Current medicinal chemistry*, 26(35), 6459-6492. <https://doi.org/10.2174/092986732666190827151741>
- [9] Lochhead, J. J., Wolak, D. J., Pizzo, M. E., & Thorne, R. G. (2015). Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 35(3), 371-381. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.215>
- [10] Lokhande S. S. (2018). A Review on Intranasal Drug Delivery System with Recent Advancement. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences*, 9(1), 12-18. <https://doi.org/10.5958/2321-5844.2018.00004.3>
- [11] Xu, Y., Wei, L., & Wang, H. (2020). Progress and perspectives on nano-platforms for drug delivery to the brain. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101636>
- [12] Patel, A. A., Patel, R. J., & Patel, S. R. (2018). Nanomedicine for Intranasal Delivery to Improve Brain Uptake. *Current drug delivery*, 15(4), 461-469. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171013150534>
- [13] Kumar, H., Mishra, G., Sharma, A. K., Gothwal, A., Kesharwani, P., & Gupta, U. (2017). Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. *Pharmaceutical nanotechnology*, 5(3), 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>
- [14] Demina, N. B., Bakhrushina, E. O., Bardakov, A. I. & Krasnyuk, I. I. (2019). Biofarmatsevticheskie aspekty dizaina intranazal'nykh lekarstvennykh form [Design of intranasal dosage forms: biophar-



Кір на Запоріжжі: слідами останньої епідемії

Н. М. Поліщук¹^{*1,A,C-F}, Н. Л. Количева¹^{1,A,E}, К. С. Крупей¹^{1,C,D}, Ю. В. Букіна¹^{1,C,E}, М. Є. Колерова^{2,B,E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України»

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

У 2017–2019 рр. в Україні, зокрема в Запорізькій області, зафіксовано істотне зростання захворюваності на кір. Ретроспективний аналіз захворюваності в Запорізькій області за період цього епідемічного спалаху дає змогу визначити основні проблеми в системі епідеміологічного нагляду для прогнозування можливих наслідків у майбутньому.

Мета роботи – порівняльний аналіз захворюваності на кір на території Запорізької області за епідеміологічними критеріями за період 2015–2020 рр.

Матеріали та методи. Як матеріали для ретроспективного епідеміологічного аналізу захворюваності на кір у Запорізькій області використовували річні звіти 2015–2020 рр., надані відділенням організації епідеміологічних досліджень ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України». Статистичний аналіз даних виконали за епідеміологічними характеристиками: поділ за віком, проживання хворих у місті або сільській місцевості. Для оцінювання результатів застосовували загальноприйняті статистичні методи, що використовуються в медицині.

Результати. Встановлено, що в Запорізькій області впродовж 2015 р. випадки кору виявлені тільки у 2 дітей, а у 2016 р. кір на території регіону не зареєстрований. У 2017–2019 рр. у Запорізькій області виявили 1433 хворих на кір: 68 % – дорослі, 32 % – діти. Меншу кількість випадків кору зафіксували в жителів сільської місцевості. Недостатнє охоплення населення щепленнями стало вагомою причиною поширення кору серед жителів Запорізької області. У 2020 р. у Запорізькій області випадки кору не зареєстрували.

Висновки. Превалювання захворюваності серед дорослих робить незаперечним факт, що нині кір не можна вважати лише дитячою хворобою. Відсутність імунного прошарку серед і дорослого, і дитячого контингенту спричинила швидке поширення хвороби. Обов'язкова вакцинація дітей та введення додаткової вакцинації дорослого населення, оптимізація системи епідеміологічного нагляду за кором, а саме постійний моніторинг вакцинації – основні механізми боротьби з цим захворюванням.

Ключові слова: кір, показник захворюваності, епідемії, вікова група, вакцинація.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 109–113

Measles in Zaporizhzhia: in the footsteps of the last epidemic

N. M. Polishchuk, N. L. Kolycheva, K. S. Krupiei, Yu. V. Bukina, M. Ye. Kolerova

In 2017–2019 in Ukraine, including the Zaporizhzhia region, a strong rise in the incidence of measles was recorded. A retrospective analysis of the incidence in the Zaporizhzhia region during this outbreak allows us to identify the main problems in the system of epidemiological surveillance to predict future possible consequences.

The aim of the work is to perform a comparative analysis of measles incidence in the Zaporizhzhia region with the data obtained in the period from 2015 to 2020 according to the epidemiological criteria.

Materials and methods. The annual reports of 2015–2020 provided by the Department of Epidemiological Research of the Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine were used as materials for the retrospective epidemiological analysis of measles incidence in Zaporizhzhia region. Statistical analysis of the data was carried out according to epidemiological characteristics: age distribution, the residence of patients in urban or rural areas. Commonly used statistical methods used in medicine were used to evaluate the obtained results.

Results. It is concluded that in the Zaporizhzhia region during 2015 only 2 cases of measles were detected for children, and in 2016 no measles were registered in the region at all. In 2017–2019 1.433 measles patients were identified in the Zaporizhzhia region, of which 68 % were adults and 32 % were children. The lowest detection rate of measles was registered among rural residents. Insufficient vaccination coverage of the population has become a significant reason for the spread of measles among residents of the Zaporizhzhia region. In 2020 no cases of measles have been registered in the Zaporizhzhia region.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226859>

UDC 578.831.21:616.915-036.22](477.64)

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226859](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226859)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 109–113

Key words: measles, prevalence, epidemics, age groups, vaccination.

***E-mail:** natalyapolishchuck23@gmail.com

Received: 20.10.2020 // Revised: 29.10.2020 // Accepted: 03.11.2020

Conclusions. The prevalence of incidence rate among adults attests to the fact that today measles can not be considered only a childhood disease. The deficiency of an immune layer, both among adults and children, contributed to the rapid spread of the disease. Mandatory vaccination of children and the introduction of additional vaccination of adults, optimizing the system of epidemiological surveillance for measles, including continuous monitoring of vaccination, is the main mechanism for combating this disease.

Key words: measles, prevalence, epidemics, age groups, vaccination.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 109–113

Корь в Запорожской области: по следам последней эпидемии

Н. Н. Полищук, Н. Л. Колычева, К. С. Крупей, Ю. В. Букина, М. Е. Колерова

В 2017–2019 гг. в Украине, в том числе в Запорожской области, зафиксирован мощный подъем заболеваемости корью. Ретроспективный анализ заболеваемости в Запорожской области в этот период позволяет определить основные проблемы в системе эпидемиологического надзора для прогнозирования будущих возможных последствий.

Цель работы – эпидемиологический анализ заболеваемости корью на территории Запорожской области за период 2015–2020 гг.

Материалы и методы. В качестве материалов для ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости корью в Запорожской области использовали годовые отчеты 2015–2020 гг., предоставленные отделом организации эпидемиологических исследований ГУ «Запорожский областной лабораторный центр МЗ Украины». Статистический анализ данных проведен по эпидемиологическим критериям: распределение по возрасту, проживание больных в городе или сельской местности. Для оценки полученных результатов применяли общепринятые статистические методы, используемые в медицине.

Результаты. Установлено, что в Запорожской области в течение 2015 г. зафиксировали 2 случая заболевания корью у детей, в 2016 г. корь на территории региона не зарегистрирована. За период 2017–2019 гг. в Запорожской области обнаружили 1433 больных корью: 68 % – взрослые, 32 % – дети. Наименьшее количество случаев кори зарегистрировали среди жителей сельской местности. Недостаточный охват прививками населения стал весомой причиной распространения кори среди жителей Запорожской области. В 2020 г. в Запорожской области случаи кори не зафиксированы.

Выводы. Превалирование заболеваемости среди взрослых делает неоспоримым факт, что на современном этапе корь нельзя считать лишь детской болезнью. Отсутствие иммунной прослойки среди и взрослого, и детского контингента способствовало стремительному распространению болезни. Обязательная вакцинация детей и введение дополнительной вакцинации взрослого населения, оптимизация системы эпидемиологического надзора за корью, в том числе постоянный мониторинг вакцинации – основные механизмы борьбы с этим заболеванием.

Ключевые слова: корь, показатель заболеваемости, эпидемии, возрастная группа, вакцинация.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 109–113

Згідно з CDC (2013), кір – гостре захворювання, для якого характерний макулопапульозний висип, що з'являється після 3 доби перебігу захворювання (або на 3 добу); температура підвищується до 38,3 °C і більше, виникають кашель, нежить, кон'юнктивіт. Особливості клінічних проявів кору детально описано в фаховій літературі [1–3].

Відомо, що найбільше схильні до розвитку захворювання та ускладненого перебігу кору діти віком від одного року та підлітки [4]. За даними Ю. Ю. Рябоконя і співавт. [5,6], важливою особливістю спалаху кору в останні десятиліття є домінування захворюваності серед дорослих. Автори пояснюють це низьким рівнем популяційного імунітету. Відзначимо, що подібну тенденцію спостерігали й наприкінці останнього спалаху кору в Україні 2017–2019 рр. Інші науковці показали: однією з головних причин спалаху кору в Україні, зокрема в Запорізькій області, є низький рівень вакцинації [7]. Так, у 2016 р. перше щеплення від кору в Україні зробили тільки 45 % дітей. На основі ретроспективного епіданалізу автори оцінили інтенсивність охоплення щепленнями проти кору у 2009–2016 рр. і напруженість імунної відповіді сільських і міських жителів Запорізької області [6,7].

На думку В. І. Трихліба та співавт., ще одна причина поширення кору у світі – зміни генотипів вірусів, що

циркулюють [1]. За останні 5 років у країнах Європи виявляють циркуляцію генотипів B3, D4, D6, D8, D9, G3 та H1 [7].

Для детального розуміння епідситуації захворюваності на кір у Запорізькому регіоні важливо проаналізувати динаміку захворюваності на кір в області та вікову структуру. Результати багаторічних спостережень та аналіз епідеміологічної ситуації захворюваності на кір дають підстави стверджувати, що спалахи кору повторюються кожні 5–6 років [8–10]. Тому ретроспективний аналіз захворюваності на кір за останні 6 років дасть змогу визначити динаміку поширення хвороби та прогнозувати майбутні наслідки.

Мета роботи

Порівняльний аналіз захворюваності на кір на території Запорізької області за епідеміологічними критеріями за період 2015–2020 рр.

Матеріали і методи дослідження

Вихідні матеріали для епідеміологічного аналізу захворюваності на кір у Запорізькій області – річні звіти, надані відділенням організації епідеміологічних досліджень ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр

МОЗ України»: ф.1, ф.2 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання» (2015–2020 рр.), «Зведений звіт про виконання профілактичних щеплень. УКРВАК 09» [12,13].

Аналіз даних щодо захворюваності населення Запорізької області на кір виконали, застосовуючи методи епідеміологічної діагностики. Для оцінювання результатів застосовували загальноприйняті статистичні методи [11].

Для характеристики епідемічного процесу визначали рівень первинної захворюваності на кір (показник захворюваності на кір – ПЗК) за певний період, який розраховували як кількість випадків кору, що виявлені вперше у звітному році, до середньорічної кількості населення (на 100 тис. населення). Показники структури захворюваності (СЗ, %) обчислювали як відношення певних випадків зареєстрованих захворювань (М) до загальної кількості захворювань (N). Аналіз даних виконали за епідеміологічними критеріями: поділ за віком, місцем проживання (село, місто).

Опрацювання результатів дослідження, статистичний і графічний аналіз матеріалів виконали на персональному комп'ютері з використанням ліцензійних програмних продуктів Microsoft Word, Microsoft Excel в операційній системі Windows 10.

Результати

У результаті дослідження встановили, що в Запорізькій області протягом 2015 року випадки кору зареєстрували тільки у 2 дітей (по одному випадку в містах Мелітополь і Запоріжжя). У 2016 р. кір на території Запорізького регіону не виявили. Зростання захворюваності в Запорізькій області почалося у 2017 р., коли за рік виявили 204 випадки кору (ПЗК становив 11,63 на 100 тис. населення). Протягом наступних двох років спостерігали поступове збільшення кількості випадків захворювань. Так, порівняно з попереднім роком у 2018 р. кількість захворювань збільшилася на 80 % (зареєстрували 367 випадків кору, ПЗК – 21,3 на 100 тис. населення), а у 2019 р. кількість випадків зросла на 135 % (862 випадки, ПЗК – 50,56 на 100 тис. населення). Максимальну кількість випадків кору в області зафіксували станом на 1 лютого 2019 р., але впродовж наступних 5 місяців спостерігали поступове згасання епідемічного спалаху, з липня випадки захворювань на кір у регіоні не фіксували.

Загалом за 2017–2019 рр. у Запорізькій області виявили 1433 випадки захворювань на кір: 968 (68 %) – дорослі, 465 (32 %) – діти. У загальній структурі захворюваності частка дітей віком до 1 року, які перехворіли на кір, становила 3,2 %, віком від 1 до 4 років – 9,2 %, від 5 до 9 років – 11,0 %, від 10 до 14 років – 5,8 %, від 15 до 17 років – 2,8 %; дорослих віком від 18 до 39 років – 50 %, від 40 до 49 років – 15 %, від 50 до 59 – 2 %, понад 60 років – 1 %. Попри те, що кір діагностували вдвічі частіше в дорослих, дитячі ПЗК істотно превалювали над ПЗК дорослих: у 2017 р. – у 5,3 раза, у 2018 р. – утричі, у 2019 р. – в 1,9 раза.

У результаті аналізу захворюваності серед жителів міст і селищ встановили: найчастіше хворіли міські жителі, і за 3 роки ПЗК у Запоріжжі збільшився у 3,7 раза, Мелітополі – в 77,9 раза, Бердянську – у 38,7 раза, Енергодарі – у 100,8 раза.

У більшості районів області (Якимівському, Бердянському, Вільнянському, Приазовському, Приморському, Великобілозерському) підйом захворюваності зі збільшенням ПЗК у десятки разів зафіксували у 2018 і 2019 р. Привертає увагу епідситуація з кору в Запорізькому районі, де пік захворюваності припав на 2017 р. (161,8 на 100 тис. населення); у 2018 р. захворюваність знизилась у 8 разів, а у 2019 р. збільшилася втричі порівняно з попереднім роком. Необхідно додати, що у 2017 р. найбільшу кількість випадків кору зареєстрували також у Запоріжжі. Така ситуація пов'язана з територіальним розташуванням Запорізького району, а також із такими факторами, як працевлаштування жителів району в місті, відвідування шкіл міста учнями району тощо. У Василівському та Оріхівському районах пік захворюваності визначили у 2018 р. У Василівському районі захворюваність у 2018 р. збільшилася у 104 рази порівняно з 2017 р., а у 2019 р. зменшилася у 17 разів щодо показника 2018 р. Подібну тенденцію до зниження захворюваності на кір виявили в Оріхівському районі, де захворюваність у 2018 р. збільшилася у 31 раз порівняно з 2017 р., а у 2019 р. зменшилася вчетверо проти 2018 р. Спорадичні випадки кору зафіксували в Гуляйпільському, Кам'янсько-Дніпровському, Михайлівському, Новомиколаївському, Більмацькому, Токмацькому, Чернігівському, Розівському, Пологівському районах. У Мелітопольському та Токмацькому районах кір зафіксували тільки у 2019 р.

У 2019 р. серед дорослих, які захворіли, щеплень проти кору не мали 85 %, а серед дітей, батьки яких відмовились від вакцинації з різних причин, – 62 %. За даними статистичної звітності, в Запорізькій області у 2020 р. кількість дітей, які отримали вакцину в 1 рік становила 83,2 %, дітей віком від 2 років – 55,1 %; ревакциновано дітей у 6 років – 79,4 %, у 7 років і старше – 59,9 %.

Протягом 2020 р. в Україні зафіксували 264 випадки, показник захворюваності на кір становив 0,63 на 100 тис. населення. У Запорізькій області випадки кору у 2020 р. не зафіксували.

Обговорення

Поширення кору на території України, зокрема в Запорізькій області, викликає занепокоєння в медичних працівників і фахівців епідеміологічного профілю. За період епідемії 2017–2019 рр. у країні зареєстрували 116 277 випадків, 41 людина померла. Львівська, Рівненська, Чернівецька, Закарпатська, Тернопільська області характеризувались найвищими рівнями захворюваності, показники захворюваності на 100 тис. населення варіювали від 250,0 до 456,0 на 100 тис. населення [13]. На

відміну від цих областей, на Запоріжжі найвищий ПЗК дорівнював 50,56 на 100 тис. населення.

Як і в Запорізькій області, в багатьох інших регіонах країни (Донецька, Київська, Миколаївська, Полтавська, Сумська, Харківська, Херсонська, Черкаська, Чернігівська) абсолютна кількість випадків захворювань на кір у дорослого населення перевищувала аналогічний показник у дітей. Цей факт підтверджує думку, що кір не можна вважати тільки дитячою хворобою. Відсутність «імуного прошарку» серед дорослих призвела до поступового зростання кількості захворювань у цієї вікової категорії населення.

Остання епідемія кору 2017–2019 рр. показала актуальні проблеми в системі охорони здоров'я та епідемічного нагляду. Визначили, що найменша кількість випадків кору зареєстрована серед жителів сільської місцевості. На нашу думку, це пов'язано з проблемами функціонування медичних закладів у селах, де люди через низку проблем не мають можливості своєчасно звернутись до лікаря, а отже чимала кількість випадків кору залишається поза межами лікарської діагностики та епідеміологічного контролю.

Найважливішою проблемою нині є недостатнє охоплення населення України щепленнями. На всій території України найчастіше хворіли дорослі та діти, які не отримали повноцінне вакцинування згідно з календарем щеплень. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, станом на кінець 2020 р. 83 % дітей вакциновані в 1 рік. Відсоток охоплення щепленням дітей вікової категорії 2 роки і старше становив 55,2 %. Ревакцинацію у 6 років отримали 83,4 % дітей, в 7 років і старше – 61,4 %. Такий відсоток охоплення щепленнями від кору в Україні є недостатнім для припинення циркуляції вірусу (за рекомендаціями ВООЗ, охоплення щепленнями населення повинно становити 95 %) [14]. Несформованість колективного імунітету неминуче призведе до нової епідемії. Важливо зауважити, що Всесвітня організація охорони здоров'я цього року вперше внесла відмову від вакцинації в щорічний список глобальних загроз здоров'ю [15].

Результати дослідження показали основні риси епідемічного процесу корової інфекції на Запоріжжі та дали змогу визначити причини активізації інфекції в області. Наявність проблем у системі нагляду за цією інфекцією потребує вдосконалення протиепідемічних заходів, що спрямовані на запобігання поширенню кору серед населення не тільки в Запорізькій області, але й в Україні загалом.

Висновки

1. За період епідемічного спалаху кору у 2017–2019 рр. у Запорізькій області показники захворюваності (на 100 тис. населення) в дітей суттєво превалювали над такими в дорослих, але абсолютна кількість випадків серед дорослого населення істотно більша, ніж серед дітей.

2. Основна причина виникнення та поширення епідемії – проблема, що пов'язана з неповним охопленням населення країни вакцинацією. Недотримання графіка вакцинації, а також відмова від щеплення призвели до зниження імунного прошарку, що і спричинило стрімке поширення хвороби.

3. Обов'язкова вакцинація дітей і введення додаткової вакцинації дорослого населення, оптимізація системи епідеміологічного нагляду за кором, як-от постійний моніторинг вакцинації, – основні механізми боротьби з цим захворюванням.

Перспективи подальших досліджень. Постійний аналіз захворюваності на кір дасть змогу прогнозувати періоди наступних спалахів кору та визначати регіони з найбільшим ризиком захворюваності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент, в.о. зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9791-5818](https://orcid.org/0000-0002-9791-5818)

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

ORCID ID: [0000-0003-3128-132X](https://orcid.org/0000-0003-3128-132X)

Крупей К. С., канд. біол. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1522-1060](https://orcid.org/0000-0003-1522-1060)

Букіна Ю. В., канд. мед. наук, асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9529-3798](https://orcid.org/0000-0001-9529-3798)

Колерова М. Є., зав. відділення епідеміологічних досліджень, ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України».

Information about authors:

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

Krupiei K. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bukina Yu. V., PhD, Assistant of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kolerova M. Ye., Head of the Department of Epidemiological Research of the Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine.

Сведения об авторах:

Полищук Н. Н., канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Колычева Н. Л., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Крупей К. С., канд. биол. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Букина Ю. В., канд. мед. наук, ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Колерова М. Е., зав. отделением эпидемиологических исследований, ГУ «Запорожский областной лабораторный центр МЗ Украины».

Список літератури

- [1] Особливості клінічних проявів та перебігу кору / В. І. Трихліб, А. Б. Шур, В. В. Грушкевич та ін. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 3. С. 141-152. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.3.2018.136647>
- [2] Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008 / H. Yasunaga, Y. Shi, M. Takeuchi et al. *Internal medicine*. 2010. Vol. 49, Iss. 18. P. 1965-1970. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3843>
- [3] Sporadic cases of adult measles: a research article / R. Premaratna, N. Luke, H. Perera et al. *BMC research notes*. 2017. Vol. 10, Iss. 1. P. 38. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6>
- [4] Measles outbreak after 12 years without endemic transmission, Portugal, February to May 2017 / F. George, J. Valente, G. F. Augusto et al. *European communicable disease bulletin*. 2017. Vol. 22, Iss. 23. P. 30548. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30548>
- [5] Riabokon Yu. Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V. Current course of measles in adults (a literature review). *Запорожський медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 5. С. 697-701. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179480>
- [6] Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications / S. O. Bilokobyla, O. V. Riabokon, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Запорожський медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 6. С. 823-827. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218457>
- [7] Кір – керована інфекція! Деякі епідеміологічні парадигми кору у Запорізькій області / О. В. Усачова, Є. А. Сіліна, Т. М. Пахольчук та ін. *Современная педиатрия*. 2019. № 1. С. 13-18. <https://doi.org/10.15574/SP.2019.97.13>
- [8] Клінічна картина кору в дітей, госпіталізованих під час спалаху 2017-2018 рр. / С. О. Крамарьов, В. В. Євтушенко, І. Ю. Ковалюк та ін. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 5. С. 240-245. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.5.2018.146773>
- [9] Action needed now to prevent further increases in measles and measles deaths in the coming years / K. Mulholland, K. Kretsinger, L. Wondwossen, N. Crowcroft. *Lancet*. 2020. Vol. 396, Iss. 10265. P. 1782-1784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32394-1)
- [10] Progress Toward Measles Elimination – European Region, 2009-2018 / L. A. Zimmerman, M. Muscat, S. Singh et al. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2019. Vol. 68, Iss. 17. P. 396-401. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6817a4>
- [11] Голованова І. А., Белікова І. В., Ляхова Н. О. Основи медичної статистики. Полтава: Українська медична стоматологічна академія, 2017. 113 с.
- [12] Інфекційна захворюваність населення України. 2020. *Центр громадського здоров'я*: офіц. сайт. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/monitoring-i-ocinka/infekciyni-zakhvoryuvannist-naselennya-ukraini>
- [13] Дані захворюваності на кір (31.10-06.11.2019). *Центр громадського здоров'я*: офіц. сайт. URL: <https://phc.org.ua/news/dani-zakhvoryuvanosti-na-kir-3110-06112019>
- [14] Складна ситуація із захворюваністю на кір потребує додаткової посиленої імунізації, 2019. *Запорізька обласна державна адміністрація*: офіц. сайт. URL: <https://www.zoda.gov.ua/news/47069/skladna-situatsiya-iz-zahvoryuvanistju-na-kir-potrebuje-dodatkovoji-posilenoji-imunizatsiji.html>
- [15] ВООЗ: Відмова від вакцинації є глобальною загрозою людству. *Міністерство охорони здоров'я України*. 2019. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/vooz-vidmova-vid-vakcinacii-e-globalnoju-zagrozoju-ljudstvu>
- [4] George, F., Valente, J., Augusto, G. F., Silva, A. J., Pereira, N., Fernandes, T., Palminha, P., Aguiar, B. A., Martins, A., Santos, E., Valente, P., Calé, E., Leça, A., & Nogueira, P. J. (2017). Measles outbreak after 12 years without endemic transmission, Portugal, February to May 2017. *European communicable disease bulletin*, 22(23), 30548. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30548>
- [5] Riabokon, Yu. Yu., Bilokobyla, S. O., & Riabokon, O. V. (2019). Current course of measles in adults (a literature review). *Zaporozhye Medical Journal*, 21(5), 697-701. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179480>
- [6] Bilokobyla, S. O., Riabokon, O. V., Riabokon, Yu. Yu., & Onishchenko, N. V. (2020). Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications. *Zaporozhye Medical Journal*, 22(6), 823-827. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218457>
- [7] Usachova, O. V., Silina, Y. A., Pakholchuk, T. M., Konakova, O. V., Dralova, O. A., Puhir, V. P., Firiulina, O. M., & Zelenukhina, Ye. V. (2019). Кір – керована інфекція! Деякі епідеміологічні парадигми кору у Запорізькій області [Measles – controlled infection! Some epidemiological paradigm of measles in Zaporizhzhia region]. *Sovremennaya pediatriya*, (1), 13-18. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15574/sp.2019.97.13>
- [8] Kramarov, S. O., Yevtushenko, V. V., Kovalyukh, I. Iu., Kaminska, T. M., Holovach, O. V. (2018). Klinichna kartyna koru v ditei, hospitalizovanykh pid chas spalakhу 2017-2018 rr. [Clinical features of measles in children hospitalized during 2017-2018 outbreak]. *Aktualna infektohhiia*, 6(5), 240-245. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.5.2018.146773>
- [9] Mulholland, K., Kretsinger, K., Wondwossen, L., & Crowcroft, N. (2020). Action needed now to prevent further increases in measles and measles deaths in the coming years. *Lancet*, 396(10265), 1782-1784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32394-1)
- [10] Zimmerman, L. A., Muscat, M., Singh, S., Ben Mamou, M., Janovic, D., Datta, S., Alexander, J. P., Goodson, J. L., & O'Connor, P. (2019). Progress Toward Measles Elimination – European Region, 2009-2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 68(17), 396-401. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6817a4>
- [11] Holovanova, I. A., Belikova, I. V., & Liakhova, N. O. (2017). *Osnovy medychnoi statystyky* [Fundamentals of medical statistics]. Ukrainka medychna stomatologichna akademiia. [in Ukrainian].
- [12] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). *Infektsiina zakhvoriuvanist naseleння Ukrainy* [Infectious morbidity of the population of Ukraine]. [in Ukrainian]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/monitoring-i-ocinka/infekciyni-zakhvoryuvannist-naselennya-ukraini>
- [13] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2019, November 11). *Dani zakhvoriuvanosti na kir (31.10-06.11.2019)* [Data on the incidence of measles (31.10-06.11.2019)]. [in Ukrainian]. <https://phc.org.ua/news/dani-zakhvoryuvanosti-na-kir-3110-06112019>
- [14] Zaporizhzhia Regional State Administration. (2019, September 12). *Skladna sytuatsiia iz zakhvoriuvanistju na kir potrebuje dodatkovoi posylenoi imunizatsii* [The difficult situation with measles requires additional enhanced immunization]. [in Ukrainian]. <https://www.zoda.gov.ua/news/47069/skladna-situatsiya-iz-zahvoryuvanistju-na-kir-potrebuje-dodatkovoji-posilenoji-imunizatsiji.html>
- [15] Ministry of Health of Ukraine. (2019, January 22). *VOOZ: Vidmova vid vaksynatsii ye hlobalnoiu zahrozoju ljudstvu* [WHO: Refusal to vaccinate is a global threat to humanity]. [in Ukrainian]. <https://moz.gov.ua/article/news/vooz-vidmova-vid-vakcinacii-e-globalnoju-zagrozoju-ljudstvu>

References

- [1] Trykhlіb, V. I., Shchur, A. B., Hrushkevych, V. V., Hryshyn, O. S., Pavlovska, M. O., Musiienko, T. I., Muzyka, H. A., Ralets, N. V., Dudar, D. M., & Kozachenko, L. V. (2018). Osoblyvosti klinichnykh proiaviv ta perebihu koru [Peculiarities of measles clinical manifestations and course]. *Aktualna infektohhiia*, 6(3), 141-152. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.3.2018.136647>
- [2] Yasunaga, H., Shi, Y., Takeuchi, M., Horiguchi, H., Hashimoto, H., Matsuda, S., & Ohe, K. (2010). Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008. *Internal medicine*, 49(18), 1965-1970. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3843>
- [3] Premaratna, R., Luke, N., Perera, H., Gunathilake, M., Amarasena, P., & Chandrasena, T. G. (2017). Sporadic cases of adult measles: a research article. *BMC research notes*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6>



Аналіз стану та перспективи розвитку седативних лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку України

С. А. Гладішева ¹A, Аль Насір Ейяд ^{2,B,C,D}, В. В. Луць ^{3,F}, О. П. Гудзенко ^{4,E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ³Запорізький медичний фаховий коледж, Україна, ⁴ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

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

Сучасними дослідженнями з'ясовано прямий зв'язок когнітивних розладів із поведінковими розладами, психопатологічними синдромами. Ноотропні лікарські засоби, що використовують у фармакотерапії когнітивних порушень, клінічно малоефективні для лікування психоемоційних розладів. Для корекції таких станів доцільно призначати седативні засоби, що забезпечують комплексний вплив на етіологічні чинники, патогенетичні ланки та симптоматичні прояви захворювання.

Мета роботи – комплексний асортиментний аналіз фармацевтичного ринку України в межах групи седативних лікарських засобів.

Матеріали та методи. Дослідження виконали з використанням статистичних і маркетингових методів аналізу електронних і друкованих джерел інформації (Державний реєстр лікарських засобів станом на вересень 2020 року). Об'єкт дослідження – інформація щодо структури ринку седативних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні. Протягом роботи використали графічний і логічний методи.

Результати. Результати досліджень показали: в цьому сегменті продукція фармацевтичних підприємств України становить 71,50 %, ФРН – 7,50 %, Польщі – 3,56 %, Італії, Словенії, Франції – по 1,50 %, Австрії, Мальти, Великої Британії – по 1,02 %. Препарати цієї групи представлені твердими (таблетки, таблетки з оболонкою, капсули, гранули, збори в пачках і фільтр-пакетах) і рідкими (настойка, краплі, екстракт рідкий, еліксир, сироп, розчин оральний). 3-поміж досліджених лікарських форм переважають тверді лікарські форми, їхня частка становить 62,7 % від загального асортименту, найбільший відсоток припадає на таблетки (45,5 %). Найбільшу частку ринку рідких лікарських форм (21,8 %) становлять настойки – 18,9 %. Найменший відсоток припадає на такі лікарські форми, як екстракти рідкі, краплі, еліксири та розчини оральні (загалом 15,5 %). Аналізуючи стан фармацевтичного ринку України седативних лікарських засобів за походженням, виявили: синтетичні препарати становлять 24,55 % ринку (таблетки – 92,7 %), препарати природного (рослинного) походження – 75,45 % (тверді лікарські форми – 89,6 %).

Висновки. Виконали маркетингові дослідження сучасного ринку седативних лікарських засобів. Встановили, що кількісний та якісний асортимент сформований препаратами і закордонних фірм, і вітчизняних виробників. Проаналізували стан фармацевтичного ринку України седативних лікарських засобів за походженням. Визначили, що седативні препарати природного (рослинного) походження переважають і становлять 2/3 загального асортименту седативних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на вересень 2020 року. Синтетичні седативні лікарські засоби представлені здебільшого комбінованими препаратами. Монопрепарати рослинного походження становлять більшість асортиментних позицій у ряду аналогів. Науковий і практичний інтерес викликає створення лікарських препаратів, зокрема на основі пептидів вазопресинового ряду, що здатні забезпечувати комплексну фармакотерапевтичну корекцію психоемоційних і когнітивних розладів, адже це одна з найважливіших і найактуальніших проблем у сучасній неврології.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, седативні засоби, асортиментний аналіз, лікарські засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 114–119

Analysis of the current state and prospects for the development of sedatives in the modern Ukrainian pharmaceutical market

S. A. Hladysheva, Al Nasir Eiad, V. V. Luts, O. P. Hudzenko

Modern research has shown that cognitive impairments are directly related to behavioral disorders and psychopathological syndromes. Nootropic drugs used for pharmacotherapy of cognitive impairments demonstrate low clinical efficiency for the treatment of psychoemotional disorders. In this case, it is advisable to correct such states by prescribing sedatives that have an integrated effect on etiological factors, pathogenetic links and symptomatic manifestations of the disease.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226869>

UDC 339.13.021:615.214.24(477)
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226869](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226869)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 114–119

Key words: pharmaceutical market, sedatives, assortment analysis, pharmaceutical preparations.

*E-mail: Gladisheva1962@gmail.com

Надійшла до редакції: 02.10.2020 // Revised: 20.10.2020 // Accepted: 04.11.2020

The aim of the research was to carry out a comprehensive assortment analysis of sedative drugs within the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials and methods. Studies were carried out through generally accepted statistical and marketing studies (State Register of Medicines of Ukraine, September, 2020). Our research focused on the information on the structure of the market of sedatives registered in Ukraine. Graphical and logical methods were used in the course of the study.

Results. The results of the study have shown that the products manufactured in the Ukrainian pharmaceutical enterprises take 71.50 % of this segment; whereas sedatives produced in Germany – 7.50 %; in Poland – 3.56 %; in Italy, Slovenia, France – 1.50 % for each respectively; in Austria, Malta, Great Britain – 1.02 % for each respectively. The preparations of this group are represented in solid (tablets, coated tablets, capsules, granules, herbs in packs and filter bags) and liquid (tinctures, drops, liquid extracts, elixirs, syrups, oral solutions) dosage forms. Among the studied medicines, solid dosage forms predominate; their share makes 62.7 % of the assortment, and the highest percentage rate is held by tablets (45.5 %). The largest market share of liquid medicinal forms is made by tinctures, in particular 18.9 %. The lowest percentage rates are observed in such medicinal forms as liquid extracts, drops, elixirs, syrups and oral solutions (15.5 % in general). Analysis of the state of the Ukrainian pharmaceutical market of sedatives shows that synthetic drugs account for 24.55 % of the market (tablets – 92.7 %), natural (plant) medicines – 75.45 % (solid dosage forms – 89.6 %).

Conclusions. Marketing studies were carried out on the modern market of sedative medicines in Ukraine. It has been established that the quantitative and qualitative diversity of the current assortment is presented by the imported drugs and domestic producers. Analysis of the state of the Ukrainian pharmaceutical market of sedatives was performed. Sedative preparations of natural (plant) origin have been found to be predominant and occupy 2/3 of the total range of sedatives registered in Ukraine as of September, 2020. Synthetic sedative drugs are mainly combined. Monodrugs of plant origin make up the majority of assorted items. Development of drugs aimed at providing complex pharmacotherapeutic correction of cognitive and psychoemotional disorders and based on such peptides as vasopressin, is one of the most significant and relevant problems in modern neurology and is of great scientific and practical value.

Key words: pharmaceutical market, sedatives, assortment analysis, pharmaceutical preparations.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 114–119

Анализ состояния и перспективы развития седативных лекарственных средств на современном фармацевтическом рынке Украины

С. А. Гладышева, Аль Насир Эйяд, В. В. Луць, А. П. Гудзенко

Современными исследованиями показана прямая связь когнитивных расстройств с поведенческими расстройствами и психопатологическими синдромами. Используемые для фармакотерапии когнитивных нарушений ноотропные лекарственные средства клинически малоэффективны для лечения психоэмоциональных расстройств. Для коррекции таких состояний целесообразно назначать седативные средства, обеспечивающие комплексное влияние на этиологические факторы, патогенетические звенья и симптоматические проявления заболевания.

Цель работы – комплексный ассортиментный анализ фармацевтического рынка Украины в рамках группы седативных лекарственных средств.

Материалы и методы. Исследования проведены с применением статистических и маркетинговых методов анализа электронных и печатных источников информации (Государственный реестр лекарственных средств по состоянию на сентябрь 2020 года). Объект исследования – информация о структуре рынка седативных лекарственных средств, зарегистрированных в Украине. В работе использованы графический и логический методы.

Результаты. Результаты исследований показали: в данном сегменте продукция фармацевтических предприятий Украины занимает 71,50 %, ФРГ – 7,50 %, Польши – 3,56 %, Италии, Словении, Франции – по 1,50 %, Австрии, Мальты, Великобритании – по 1,02 %. Препараты данной группы представлены твердыми (таблетки, таблетки с оболочкой, капсулы, гранулы, сборы в пачках и фильтр-пакетах) и жидкими (настойки, капли, экстракты жидкие, эликсиры, сиропы, растворы оральные) лекарственными формами. Среди изученных лекарственных форм преобладают твердые лекарственные формы, доля которых составляет 62,7 % общего ассортимента, наибольший процент из них – таблетки (45,5 %). Наибольшую долю рынка жидких лекарственных форм занимают настойки – 18,9 %. Наименьшую долю составляют такие лекарственные формы, как жидкие экстракты, капли, эликсиры и растворы оральные (в сумме 15,5 %). Анализируя состояние фармацевтического рынка Украины седативных лекарственных средств по происхождению, установили: синтетические препараты занимают 24,55 % рынка (92,7 % – таблетки), препараты природного (растительного) происхождения – 75,45 % (89,6 % – твердые лекарственные формы).

Выводы. Проведены маркетинговые исследования современного рынка седативных лекарственных средств Украины. Установлено, что количественный и качественный ассортимент сформирован препаратами и зарубежных фирм, и отечественными производителями. Проанализировали состояние фармацевтического рынка Украины седативных лекарственных средств по происхождению. Отмечено, что седативные препараты природного (растительного) происхождения преобладают и составляют 2/3 общего ассортимента седативных препаратов, зарегистрированных в Украине по состоянию на сентябрь 2020 года. Синтетические седативные лекарственные средства представлены в основном комбинированными препаратами. Монопрепараты растительного происхождения составляют большинство ассортиментных позиций в ряду аналогов. Научный и практический интерес представляет создание лекарственных препаратов, в том числе на основе пептидов вазопрессинового ряда, способных обеспечивать комплексную фармакотерапевтическую коррекцию психоэмоциональных и когнитивных расстройств, так как это одна из наиболее значимых и актуальных проблем в современной неврологии.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, седативные средства, ассортиментный анализ, лекарственные средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 114–119

Нині спостерігається тенденція до збільшення психопатичних і психопатологічних розладів. Така ситуація спричинилася внаслідок різних негативних факторів, що притаманні сучасному суспільству, як-от нестабільність економічного та політичного становища, соціально-екологічні проблеми, малорухливий спосіб життя, емоційне (професійне) «вигоряння», погіршення пам'яті в поєднанні з руховими та іншими когнітивними порушеннями тощо. Яскравий приклад таких розладів – тривале дистанціювання та самоізоляція в період пандемії COVID-19 (зниження уваги, гальмування мовлення та мислення, збільшення випадків самогубства, домашнього насильства, різних злочинів тощо) [1,2].

Сучасними дослідженнями з'ясовано прямий зв'язок когнітивних розладів із поведінковими розладами, психопатологічними синдромами. У клінічній практиці поширене співіснування когнітивних порушень і депресії, яку часто вважають першим симптомом прояву деменції при хронічних ішемічних станах мозку або хворобі Альцгеймера. Перші ознаки когнітивного дефіциту нерідко маніфестують не у старечому віці, а вже починаючи з 50–60 років. Одним з основних чинників «омолодження» цієї патології, а також найважливішим чинником психоемоційних і когнітивних розладів, вважають хронічний стрес [3].

Повністю виключити стреси зі свого життя майже неможливо, максимум, що можна зробити, – мінімізувати їхню кількість. У цьому аспекті важливою є профілактика виникнення порушень роботи нервової системи та їхня раціональна терапія.

Слід враховувати, що ноотропні лікарські засоби, які використовують для фармакотерапії когнітивних порушень, клінічно малоефективні для лікування психоемоційних розладів. Для корекції таких станів доцільно призначати седативні засоби, що забезпечують комплексний вплив на етіологічні чинники, патогенетичні ланки та симптоматичні прояви захворювання [4].

Нині седативні лікарські засоби (код АТС N05C) широко використовують у практичній медицині для зменшення психічного та психологічного напруження при різних невротичних патологічних станах [5]. Препарати цієї групи регулюють вплив центральної нервової системи, підсилюючи процеси гальмування або знижуючи процеси збудження, усуваючи наслідки стресу [6].

Мета роботи

Комплексний асортиментний аналіз фармацевтичного ринку України в межах групи седативних лікарських засобів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали з використанням статистичних і маркетингових методів аналізу електронних і друкованих джерел інформації (Державний реєстр лікарських засобів станом на вересень 2020 року). Об'єкт дослідження – інформація щодо структури ринку седативних лікарських

засобів, зареєстрованих в Україні. Протягом роботи використали графічний і логічний методи.

Результати

Вивчили сучасну номенклатуру вітчизняного ринку седативних лікарських засобів. Згідно з класифікаційною системою АТС [7] і Державним реєстром лікарських засобів України [8], препарати цього сегмента представлені такими групами: комбіновані препарати барбітуратів; засоби, що близькі до бензодіазепіну; антагоністи рецепторів мелатоніну, препарати бромідів і дексметомідину, група інших седативних і снодійних препаратів. До останньої групи належать препарати на основі валеріани, меліси, шавлії, півонії, кропиви собачої, а також комбіновані рослинні препарати.

Аналізуючи частку кожної країни-виробника, представленої на вітчизняному фармацевтичному ринку, встановили: продукція цього сегмента (седативних засобів) фармацевтичних підприємств України становить 71,50 %, ФРН – 7,50 %, Польщі – 3,56 %, Італії, Словенії, Франції – по 1,50 %, Австрії, Мальти, Великої Британії – по 1,02 % (рис. 1).

Препарати цієї групи представлені твердими (таблетки, таблетки з оболонкою, капсули, гранули, збори в пачках і фільтр-пакетах) та рідкими (настойка, краплі, екстракт рідкий, еліксир, сироп, розчин оральний). Результати структурного асортименту лікарських форм наведені на рис. 2.

Встановили, що серед досліджених лікарських форм переважають тверді, частка яких дорівнює 62,7 % загального асортименту, найбільший відсоток припадає на таблетки (45,5 %). Найбільшу частку ринку рідких лікарських форм (21,8 %) становлять настойки, їхня частка – 18,9 %. Найменша частка припадає на такі лікарські форми, як екстракти рідкі, краплі, еліксири та розчини оральні (загалом 15,5 %).

Аналізуючи стан фармацевтичного ринку України седативних лікарських засобів за походженням, визначили: синтетичні препарати становлять 24,55 % ринку (92,7 % – таблетки), препарати природного (рослинного) походження – 75,45 % (89,6 % – тверді лікарські форми) (рис. 3).

Синтетичні седативні лікарські засоби представлені насамперед комбінованими препаратами: фенобарбітал та етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти; левана (моно-[7-бром-2-оксо-5-(2-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-бензо[1,4]діазепін-3-іл]сукцинат моногідрат; зопіклон та мідазолам тощо.

Фармакотерапевтичні седативні засоби на основі фітосировини стали особливо популярними, оскільки забезпечують стабілізацію кірково-підкіркових взаємозв'язків і психоемоційної сфери загалом [9].

Розрізняють дві групи засобів рослинного походження: монопрепарати та комбіновані рослинні препарати. Монопрепарати представлені препаратами валеріани, шавлії, хмелю, лаванди, півонії та кропиви собачої (рис. 4). Слід наголосити на однорідності лікарських форм для цієї групи.

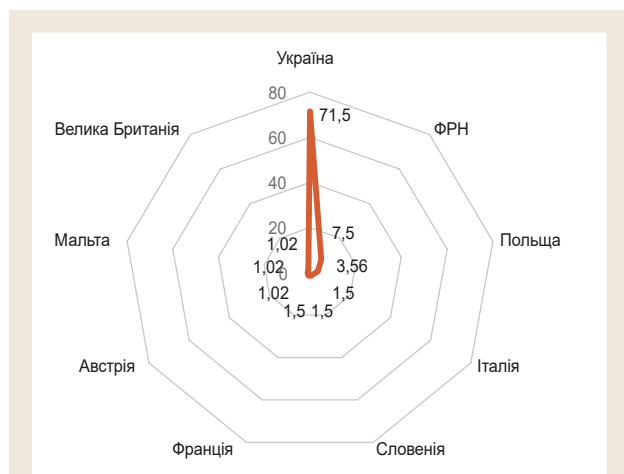


Рис. 1. Мікроконтур фармацевтичних підприємств країн-виробників седативних препаратів (за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 року) [8].

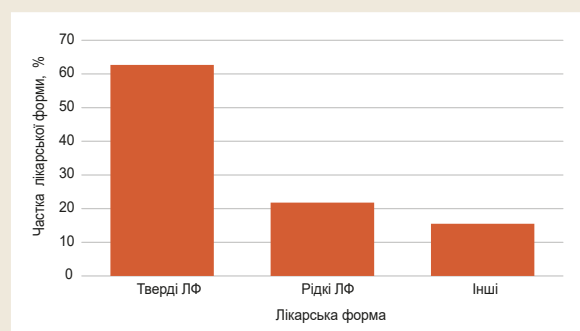


Рис. 2. Частка лікарської форми (ЛФ) в асортименті седативних лікарських засобів (за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 року) [8].

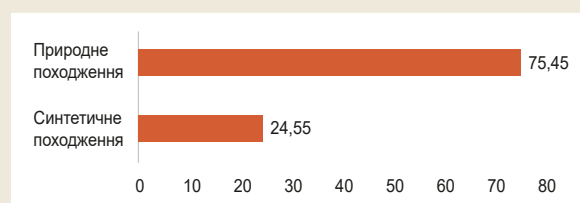


Рис. 3. Структура седативних лікарських засобів за походженням (за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 року) [8].

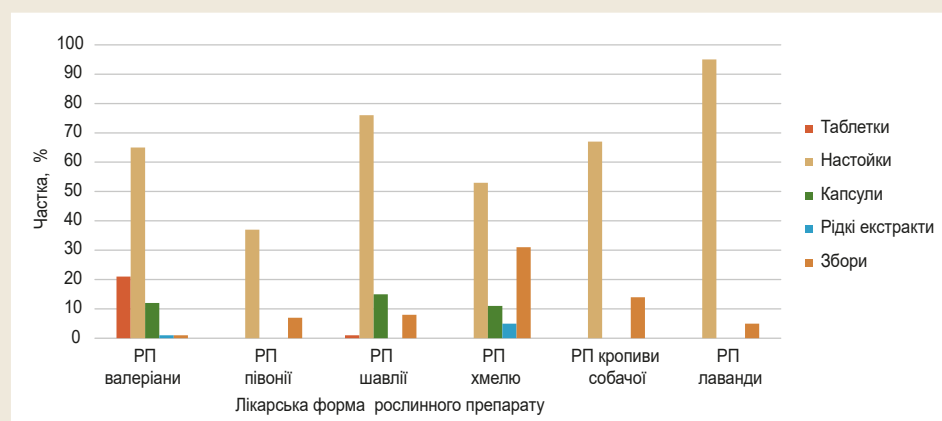


Рис. 4. Частка лікарських форм в асортименті монопрепаратів рослинного походження (за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 року) [8].

Монопрепарати півонії, кропиви собачої та лаванди представлені лише настоякою та зборами, але ці види лікарських рослин входять до складу багатокомпонентних лікарських засобів седативної дії, тому широко застосовуються з цією метою. Різноманітністю лікарських форм характеризуються тільки препарати валеріани, шавлії та хмелю [10].

У низці випадків терапія монопрепаратами валеріани виявляється недостатньо ефективною для усунення проявів супутньої вегето-судинної дистонії, а іноді необхідне посилення седативного ефекту. Для цього до валеріани у складі комбінованих препаратів додають такі лікарські рослини, як хмель звичайний, м'ята перцева та меліса лікарська.

Препарати півонії та кропиви собачої застосовують у комплексному лікуванні вегето-судинної дистонії, безсоння, що має невротичний характер, неврозів, епілепсії, гормональних розладів тощо [11].

Препарати валеріани вважають одними з найцікавіших і найперспективніших, оскільки вони дають змогу досягти максимального рівня комплексної психоемоційної та когнітивної дії, що не можливо під час застосування інших ноотропних і седативних засобів [4].

Обговорення

Розроблення нових лікарських засобів для фармакотерапії поєднаних психоемоційних і когнітивних розладів для неврологічної практики – важлива й актуальна проблема вітчизняної охорони здоров'я. Необхідність інтенсифікації досліджень у цій галузі зумовлена частим (до 50 %) поєднанням психоемоційних розладів із когнітивними порушеннями в межах цереброваскулярної патології. Це тісно пов'язано з працездатністю, соціальною активністю пацієнтів, а також додає до медичного аспекту проблем ще й соціально-економічну складову.

Створення фармакотерапевтичних засобів для лікування названих патологій може відбуватися шляхом комбінації ноотропних і седативних активних фармацевтичних інгредієнтів. Успішним прикладом реалізації

цього напрямку може бути препарат Когніфен, який доволі ефективно використовують у неврологічній практиці [12].

Поєднання кількох різноспрямованих біологічно активних речовин в одній лікарській формі підвищує ризик їхньої взаємодії та можливості розвитку небажаних побічних ефектів. Тому доцільнішими можна вважати пошук нових лікарських речовин, що здатні корегувати психоемоційні та когнітивні розлади, і розроблення інноваційних лікарських форм із ними (забезпечують максимальний рівень біологічної активності при мінімальній побічній дії). Такими активними фармацевтичними інгредієнтами є пептидергічні препарати та пептиди. Один із прикладів ефективних препаратів на їхній основі – Кортексін [13].

Доволі ефективно стимулюють процеси навчання та пам'яті пептиди вазопресинового ряду, зумовлюючи науковий інтерес щодо створення на їхній основі відповідних фармакотерапевтичних засобів для неврологічної практики [14].

Висновки

1. Виконали маркетингові дослідження сучасного ринку седативних лікарських засобів. Встановили, що кількісний, якісний асортимент представлений препаратами і закордонних фірм, і вітчизняних виробників.

2. Проаналізували стан фармацевтичного ринку седативних лікарських засобів України за походженням. Визначили, що седативні препарати природного (рослинного) походження переважають і становлять 2/3 загально-го асортименту седативних препаратів, що зареєстровані в Україні станом на вересень 2020 року. Синтетичні седативні лікарські засоби представлені здебільшого комбінованими препаратами. Монопрепарати рослинного походження становлять більшість асортиментних позицій у ряду аналогів.

3. Науковий і практичний інтерес викликає створення лікарських препаратів, зокрема на основі пептидів вазопресинового ряду, які здатні забезпечувати комплексну фармакотерапевтичну корекцію психоемоційних, когнітивних розладів, адже це одна з найважливіших і найактуальніших проблем у сучасній неврології.

Перспективи подальших досліджень полягають у здійсненні досліджень зі створення інноваційних вітчизняних лікарських засобів для комплексної фармакокорекції психоемоційних і когнітивних розладів для неврологічної практики.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Виявлення взаємовідносин безумовно-рефлекторної активності та функціонування індивідуальних тимчасових нервових реакцій у тварин» (№ держреєстрації 0111U000895), «Розробка способів моделювання патологічних станів (дисліпідемія, гіпопротеїнемія, гіпер- та гіпомнезія) організму» (№ держреєстрації 0114U001288).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Гладишева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4595-9445](https://orcid.org/0000-0003-4595-9445)

Аль Насір Ейяд, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Луць В. В., канд. фарм. наук, старший викладач, Запорізький медичний фаховий коледж, Україна.

Гудзенко О. П., д-р фарм. наук, професор каф. технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

ORCID ID: [0000-0001-7203-7476](https://orcid.org/0000-0001-7203-7476)

Information about authors:

Hladyshcheva S. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology of Medications, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Al Nasir Eiad, Postgraduate Student, Research Institute of Medical and Biological Problems, State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Luts V. V., PhD, Senior Lecturer, Zaporizhzhia Medical Professional College, Ukraine.

Hudzenko O. P., Dr.hab., Professor of the Department of Technology of Medications, Organization and Pharmaceutical Economy, State Institution "Luhansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Сведения об авторах:

Гладышева С. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления, экономики фармации и фармацевтической технологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Аль Насир Эйяд, аспирант, НИИ медико-биологических проблем, ДУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

Луць В. В., старший преподаватель, Запорожский медицинский профессиональный колледж, Украина.

Гудзенко А. П., д-р фарм. наук, профессор каф. технологии лекарств, организации и экономики фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Список літератури

- Максименко К. С. Психологическая специфика непсихотических личностных расстройств. *Проблемы современной психологии*. 2016. Вып. 31. С. 186-201.
- Островский Д. И., Иванова Т. И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы). *Омский психиатрический журнал*. 2020. Т. 24, № 2-1S. С. 4-10. <https://doi.org/10.24411/2412-8805-2020-10201>
- Депрессия и деменция: две стороны одной медали? / Ю. Э. Азимова, К. А. Ищенко, А. П. Рачин, М. Е. Гусева. *Русский медицинский журнал*. 2016. Т. 24, № 24. С. 1616-1619.
- Бурчинский С. Г. Препараты валерианы как комплексные корректоры психоэмоциональных и когнитивных расстройств в неврологии: новые возможности. *Практикующий лікар*. 2015. № 3. С. 49-53.
- Бурчинский С. Г. Новые подходы к фармакотерапии и фармакопрофилактике астено-невротических состояний. *Практикующий лікар*. 2015. № 4. С. 45-48.
- Рождественский Д. А. Обзор клинической фармакологии седативных средств. *Лечебное дело*. 2015. № 1. С. 13-21.
- Компендиум – лікарські препарати. URL : <http://compendium.com.ua>
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.drz.kiev.ua>
- Григорьева Л. М., Пястолова С. О. О использовании лекарственных средств растительного происхождения в психиатрии. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016. № 1-3. С. 25-29.


- [10] Бурчинский С. Г. Депрессивные и дистимические расстройства при психосоматической патологии и пути их фармакологической коррекции. *Практикующий лікар*. 2015. № 2. С. 51-56.
- [11] Савельева О. В., Владимірова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 40-43. <http://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4932>
- [12] Мудренко И. Г. Эффективность когнифена в лечении деменций. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017. Т. 8, № 3. С. 324-336.
- [13] Гомазков О. А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015. № 8. С. 99-104. <http://doi.org/10.17116/jnevro20151158199-104>
- [14] Дроздов А. Л. Мнестические эффекты пептидов вазопрессинового ряда. Днепропетровск : ЧМП «Экономика», 2015. 402 с.

References

- [1] Maksymenko, K. S. (2016). Psikhologicheskaya spetsifika nepсихотических личностных расстройств [Psychological specificity of non-psychotic personality disorders]. *Problemy suchasnoi psikhologii*, 31, 186-201. [in Russian].
- [2] Ostrovskiy D. I., & Ivanova T. I. (2020). Vliyaniye novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 na psikhicheskoye zdorov'ye cheloveka (obzor literatury) [Influence of the new coronavirus COVID-19 infection on human mental health (literature review)]. *Omskii psikhiatricheskii zhurnal*, 24(2-1S), 4-10. [in Russian]. <https://doi.org/10.24411/2412-8805-2020-10201>
- [3] Azimova, Yu. Ye, Ishchenko, K. A., Rachin, A. P. & Guseva, M. E. (2016). Depressiya i dementsiya: dve storony odnoi medali? [Depression and dementia: two sides of the same coin?]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 24(24), 1616-1619. [in Russian].
- [4] Burchinskii, S. G. (2015). Preparaty valeriany kak kompleksnyye korektory psikhooemotsional'nykh i kognitivnykh rasstroystv v nevrologii: novye vozmozhnosti [Valerian drugs as the comprehensive correctors of psycho-emotional and cognitive disorders in neurology: new opportunities]. *Praktikuiuchiyi likar*, (3), 49-53. [in Russian].
- [5] Burchinskii, S. G. (2015). Novye podkhody k farmakoterapii i farmakoprolifaktike asteno-nevroticheskikh sostoyanii [New approaches to the pharmacotherapy and pharmacoprevention of asthenoneurotic states]. *Praktikuiuchiyi likar*, (4), 45-48. [in Russian].
- [6] Rozhdestvenskii, D. A. (2015). Obzor klinicheskoi farmakologii sedativnykh sredstv [Review of clinical pharmacology of sedatives facilities]. *Lechebnoye delo*, (1), 13-21. [in Russian].
- [7] *Kompendium. Likarski preparaty*. [Compendium. Medicines]. <http://compendium.com.ua>
- [8] *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State register of medicines of Ukraine]. <http://www.drlz.kiev.ua>
- [9] Grigoreva, L. M. & Piastolva, S. O. (2016). O ispolzovanii lekarstvennykh sredstv rastitelnogo proiskhozhdeniya v psixiatrii [About the use of medications of phytogenous in psychiatry]. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*, (1-3), 25-29. [in Russian].
- [10] Burchinskii, S. G. (2015). Depressivnyye i distimicheskie rasstroystva pri psikhosomaticheskoy patologii i puti ikh farmakologicheskoi korektsii [Depressive and dysthymic disorders in psychosomatic diseases and ways of their pharmacological correction]. *Praktikuiuchiyi likar*, (2), 51-56. [in Russian].
- [11] Savelyeva, O. V. & Vladymyrova, I. M. (2015). Analiz nomenklatury sedativnykh ta snodiinykh preparativ v Ukraini [An analysis of nomenclature of sedative and somnolent drugs in Ukraine]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (3), 40-43. [in Ukrainian].
- [12] Mudrenko, I. G. (2017). Effektivnost kognifena v lechenii dementsii [Efficiency of kogniphen in treatment of dementias]. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*, 3(8), 324-336. [in Russian].
- [13] Gomazkov, O. A. Korteksin: molekulyarnyye mekhanizmy i misheni neiroprotektivnoi aktivnosti [Cortexin: molecular mechanisms and targets of Neuroprotection activity]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*, (8), 99-104. [in Russian]. <http://doi.org/10.17116/jnevro20151158199-104>
- [14] Drozdov, A. L. (2015). *Mnesticheskie efekty peptidov vazopressinovogo ryada* [Mnemonic effects of peptides of vazopressin row]. Dnepropetrovsk: Ekonomika. [in Russian].



Дослідження маркетингових і фармакоеконімічних аспектів вітчизняного ринку препаратів, що використовують для біоревіталізації

Н. О. Ткаченко ^{*A-F}, Н. М. Червоненко ^{C,E}, В. О. Демченко ^{C,E}, О. В. Литвиненко ^{C,E}

Запорізький державний медичний 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

Мета роботи – дослідження вітчизняного ринку засобів для біоревіталізації, формування інформаційного масиву та використання його для удосконалення системи забезпечення цільових споживачів та ухвалення правильних стратегічних маркетингових рішень.

Матеріали та методи. Як основний матеріал дослідження використовували дані Державного реєстру виробів медичного призначення 3 класу (імпланти ін'єкційні для м'яких тканин) станом на 2020 р., Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційно-пошукової системи «Компендіум онлайн», бази «Нормативно-директивні документи МОЗ України», публікації в науково-практичних виданнях за напрямом дослідження. Під час роботи використали такі методи дослідження: контент-аналіз, порівняльний, аналітичний, графічний, методи маркетингового дослідження.

Результати. Біоревіталізація впливає на перебіг обмінних процесів у глибоких шарах дерми, завдяки власним ресурсам організму прискорюючи вироблення колагену й еластину. На підставі аналізу інформаційних джерел про засоби, що застосовують у процедурі біоревіталізації, сформували дві асортиментні групи: виробів медичного призначення (ВМП) і косметичні засоби (КЗ). Виконали внутрішньогруповий аналіз асортиментної та фірмової структури досліджуваних сегментів ринку, а також вивчили доступність процедури на основі різних препаратів.

Висновки. Вивчили фармакотерапевтичні засади біоревіталізації за усіма спектрами естетичних проблем, які вирішуються за допомогою цієї процедури. Встановлений перелік сучасного ринку препаратів для біоревіталізації дав змогу виконати їхній розподіл на дві асортиментні групи. Найчисленнішою (101 препарат – 96,20 %) виявилася група косметичних засобів, що включала однокомпонентні (35,25 %) та комбіновані (60,95 %) препарати; друга група – виробів медичного призначення, включала 4 (3,80 %) препарати. Аналіз фірмової структури досліджуваного сегмента ринку показав, що лідери серед виробників – російські компанії (з країни імпортують 21,9 % від загальної кількості препаратів), вітчизняні виробники представлені тільки фірмою «Юрія-Фарм», що випускає 1 препарат у трьох різних концентраціях. Вивчення середньої вартості процедури в косметичних салонах м. Запоріжжя та коефіцієнта доступності процедури на основі різних видів препаратів для біоревіталізації показало: для споживачів доступнішою є процедура з використанням Juvederm Volift_RRS® HA SKIN RELAX WITH BoNtA 568® і JUVEDERM® VOLIFT RETOUCH, найменш доступна процедура з використанням RRS® HYALIFT® 35.

Ключові слова: біоревіталізація, ринок, лікувальна косметика, маркетингові дослідження.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 120–126

Research of marketing and pharmacoeconomic aspects of the domestic market of preparations used for biorevitalization

N. O. Tkachenko, N. M. Chervonenko, V. O. Demchenko, O. V. Lytvynenko

The aim of the work is to study the Ukrainian market for biorevitalization products with the subsequent formation of an information array, which can be used to improve the system for supplying target consumers and for correct strategic marketing decision-making.

Materials and methods. Data obtained from 2020 edition of the State Register of 3rd Class Medical Devices (Injection Implants for Soft Tissues), as well as from the State Register of Medicines of Ukraine, the information retrieval system Compendium Online, the database "Regulatory and Directive Documents of the Ministry of Health of Ukraine", publications in scientific and practical journals connected to the research topic, were used as the main material for the study. The following research methods were employed: content analysis, comparative, analytical, graphic, and marketing research methods.

Results. Biorevitalization affects the internal course of metabolic processes in the deep layers of the dermis, thereby accelerating the production of collagen and elastin at the expense of the body resources.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226871>

UDC 339.13.021:615.262

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226871](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226871)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 120–126

Key words: biorevitalization, cosmeceuticals market, marketing research.

*E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Received: 01.12.2020 // Revised: 07.12.2020 // Accepted: 09.12.2020

Based on the analysis of information sources about the means used in the biorevitalization procedure, two assortment groups were formed: medical devices and cosmetics. An intragroup analysis of the assortment and corporate structure of the studied market segments was carried out, and the availability of the procedure based on various drugs was studied.

Conclusions. The pharmacotherapeutic basis of biorevitalization was studied for all spectra of aesthetic problems, which are solved using this procedure under consideration. The established list of preparations for biorevitalization made it possible to divide them into two assortment groups. The most numerous (101 preparations – 96.20 %) is cosmetics group, including one-component (35.25 %) and combined (60.95 %) preparations. The second group embraces medical devices; it consists of 4 preparations (3.80 %). The analysis of brand structure of the studied market segment showed that the leading manufacturers here are Russian companies (21.9 % of the total amount of all preparations is imported from this country). Domestic manufacturers are represented by only one company, Yuria-Pharm, which produces, respectively, 1 drug in three different concentrations. Based on the study of the average cost of the procedure in beauty salons of Zaporizhzhia and the coefficient of accessibility of the procedure based on the varieties of drugs for biorevitalization, it was found that the procedure using Juviderm Volift, RRS® HA SKIN RELAX WITH BoNtA 568® and JUVEDERM® VOLIFT RETOUCH is more affordable for consumers; the least availability is characteristic of the procedure with RRS® HYALIFT® 35.

Key words: biorevitalization, cosmeceuticals market, marketing research.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 120–126

Исследование маркетинговых и фармакоэкономических аспектов отечественного рынка препаратов, используемых для биоревитализации

Н. А. Ткаченко, Н. М. Червоненко, В. А. Демченко, О. В. Литвиненко

Цель работы – исследование украинского рынка средств для биоревитализации с последующим формированием информационного массива, а также использование его для совершенствования системы обеспечения целевых потребителей и принятия верных стратегических маркетинговых решений.

Материалы и методы. В качестве основного материала исследования использовали данные Государственного реестра изделий медицинского назначения 3 класса (импланты инъекционные для мягких тканей) по состоянию на 2020 г., Государственного реестра лекарственных средств Украины, информационно-поисковой системы «Компендиум онлайн», базы «Нормативно-директивные документы МЗ Украины», публикации в научно-практических изданиях по направлению исследования. В ходе работы использовали такие методы исследования: контент-анализ, сравнительный, аналитический, графический, методы маркетингового исследования.

Результаты. Биоревитализация влияет на ход обменных процессов в глубоких слоях дермы, за счет собственных ресурсов организма ускоряя выработку коллагена и эластина. На основе анализа информационных источников о средствах, применяемых в процедуре биоревитализации, сформированы две ассортиментные группы: изделия медицинского назначения и косметические средства. Проведен внутригрупповой анализ ассортиментной и фирменной структуры исследуемых сегментов рынка, а также изучена доступность процедуры на основе различных препаратов.

Вывод. Изучены фармакотерапевтические основы биоревитализации по всем спектрам эстетических проблем, которые решаются с помощью данной процедуры. Установленный перечень рынка препаратов для биоревитализации позволил провести их разделение на две ассортиментные группы. Самой многочисленной (101 препарат – 96,20 %) оказалась группа косметических средств, включающая однокомпонентные (35,25 %) и комбинированные (60,95 %) препараты; вторая группа – изделия медицинского назначения, содержащая 4 (3,8 %) препарата. Анализ фирменной структуры исследуемого сегмента рынка показал, что лидер среди производителей – российские компании (импортируют 21,9 % от общего количества препаратов), отечественные производители представлены только одной фирмой «Юрия-Фарм», которая выпускает 1 препарат в трех различных концентрациях. При изучении средней стоимости процедуры в косметических салонах г. Запорожья и коэффициента доступности процедуры на основе разновидностей препаратов для биоревитализаций установлено: для потребителей более доступна процедура с использованием Juviderm Volift, RRS® HA SKIN RELAX WITH BoNtA 568® и JUVEDERM® VOLIFT RETOUCH, наименее доступна процедура с использованием RRS® HYALIFT® 35.

Ключевые слова: биоревитализация, рынок, лечебная косметика, маркетинговые исследования.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 120–126

Біоревіталізація – один із методів профілактики та корекції косметичних недоліків шкіри шляхом уведення високомолекулярної гіалуронової кислоти (ГК) у глибокі шари дерми. За останнє десятиліття цей метод зробив справжню революцію в естетичній медицині та, без сумніву, є найефективнішим із нехірургічних методів омолодження та догляду за шкірою. За цей час косметологи, дерматологи істотно поповнили свій арсенал засобів для біоревіталізації, адже нині розроблено, вдосконалено та представлено на вітчизняному ринку велику кількість препаратів, які відрізняються за ефективністю, вартістю, якістю та фірмою-виробником.

За кордоном використовують тільки зареєстровані (сертифіковані) препарати, перевірені методики. На жаль, країни, що розвиваються, на практиці стають полігоном для випробовування нових засобів або ринком збуту контрафактної продукції. В умовах сучасного (недостатньо контрольованого ринку медичних препаратів) лікарі-косметологи часто використовують нелегальні препарати, що мають сумнівну користь, а інколи завдають шкоди пацієнтам. Трапляється, що під виглядом відомого виробника високоефективної ГК на ринку пропонують неякісний, малоочищений препарат для зовнішнього використання, фоно- або електрофорезу.

Отже, актуальності набувають питання щодо вивчення ринку косметичних засобів за різними аспектами: правовими, клініко-фармацевтичними, фармакоекономічними, маркетинговими тощо [2–4].

Вивченню окремих аспектів у царині порушеного питання присвячені праці вітчизняних науковців Ж. Б. Ольховської [5], Р. І. Байцара і Ю. М. Кордіяки [6], В. А. Георгіянци і співавт. [7], А. С. Маслової та Н. В. Чмихало [8], О. В. Тимченка та співавт. [9]: досліджено актуальні проблеми косметичної галузі та її нормативне забезпечення для підвищення довіри та прихильності споживачів, визначено завдання щодо впорядкування нормативної документації на косметичні засоби з лікувальним ефектом, здійснено маркетингові дослідження номенклатури та можливостей підвищення реалізації косметичних засобів на фармацевтичному ринку України.

Незважаючи на чималий науковий внесок названих науковців, у рамках реформування вітчизняного фармацевтичного сектора та глобалізації інформаційно-економічного простору актуалізуються детальніші дослідження цільових сегментів ринку лікувальної косметики, як-от засобів для біоревіталізації.

Мета роботи

Дослідження вітчизняного ринку засобів для біоревіталізації, формування інформаційного масиву та використання його для удосконалення системи забезпечення цільових споживачів і ухвалення правильних стратегічних маркетингових рішень.

Матеріали і методи дослідження

Як основний матеріал дослідження використовували дані Державного реєстру виробів медичного призначення 3 класу (імпланти ін'єкційні для м'яких тканин) станом на 2020 р., Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційно-пошукової системи «Компендіум онлайн», бази «Нормативно-директивні документи МОЗ України», публікації в науково-практичних виданнях за напрямом дослідження, аналітичні огляди, ділову документацію косметичних салонів, показники поширеності ускладнень після процедури.

Під час роботи використали такі методи дослідження: контент-аналіз, порівняльний, аналітичний, графічний, методи маркетингового дослідження.

Результати

Біоревіталізація впливає на перебіг обмінних процесів у глибоких шарах дерми, завдяки власним ресурсам організму прискорюючи вироблення колагену й еластину. Головна мета методики – поповнення гідратційного резерву тканин та активація механізму авторегуляції синтезу ендогенної ГК та інших компонентів позаклітинного матриксу дерми.

Основною причиною стрімкого впровадження біоревіталізації в сучасну косметологію є передусім ши-

рокий спектр естетичних проблем, які вирішуються завдяки цій процедурі (зменшення виразності зморшок, поліпшення кольору обличчя, розгладження вікових і мімічних зморшок, зволоження шкіри, звуження пор, усунення симптомів постакне, вирівнювання рельєфу і тону шкіри, підвищення її еластичності та пружності, швидке відновлення епідермісу після негативного впливу ультрафіолетових променів тощо). Крім того, біоревіталізація має низку переваг: неглибоке введення препаратів, відсутність вікових обмежень, можливість поєднання з багатьма іншими процедурами, фізіологічність (препарати, що вводяться, нетоксичні, добре переносяться пацієнтами) [1,10].

Досягнення бажаних результатів процедури відбувається внаслідок екзогенного заповнення дефіциту високомолекулярної ГК та створення гідро резервів, що утворюються при поступовому її катаболізмі. Безумовно, основною ланкою в механізмі біоревіталізації є взаємодія з CD44 рецепторами фібробластів, що активізують їхню синтетичну активність, а отже підвищують ендогенний синтез молекули, запускаючи процеси авторегуляції за принципом зворотного зв'язку. На гістологічному рівні відбувається відтворення якісного позаклітинного матриксу, підвищення проліферативної активності фібробластів, стимуляція диференціювання фиброцитів у фібробласти, опосередкована стимуляція колагено- й еластиногенезу, стимуляція ангиогенезу, а також пролонговане потенціювання вироблення ендогенної ГК і підвищення опірності шкіри вільнорадикальним впливам [11,12].

Проаналізувавши ряд інформаційних джерел про засоби, які застосовують у процедурі біоревіталізації, сформуливали асортиментні групи, що наявні на ринку країни. Ринок утворений двома асортиментними групами: виробами медичного призначення (ВМП) і косметичними засобами (КЗ).

Встановили, що сегмент ВМП становить 3,8 % від асортименту ринку, що досліджували, а 96,2 % ринку – однокомпонентні (35,25 %) та комбіновані (60,95 %) КЗ (рис. 1).

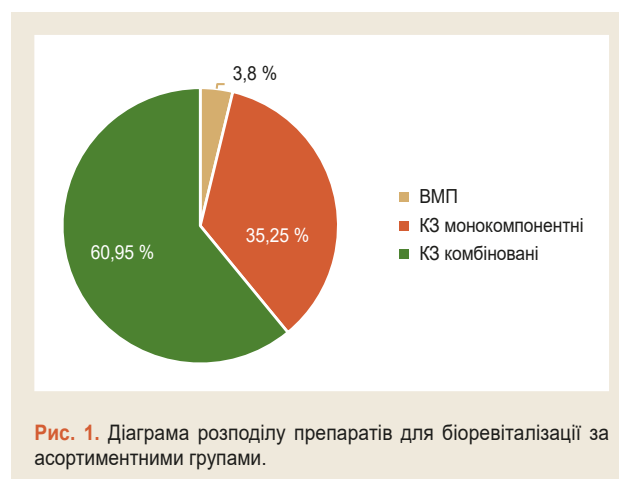


Рис. 1. Діаграма розподілу препаратів для біоревіталізації за асортиментними групами.

Обговорення

Під час детальнішого розгляду комбінованих КЗ для біоревіталізації встановили: у складі КЗ (крім ГК) можуть бути наявні від 1 до 50 додаткових компонентів. Так, у сегменті комбінованих КЗ для біоревіталізації переважають КЗ з 1–2 компонентами – становлять 50 % від усього переліку. Як додаткові діючі речовини у КЗ використовують декстраномери, лідокаїн, гліцерин,

цинк, янтарну кислоту. КЗ із 3–4 додатковими речовинами становлять 11,3 %; з 5–6 – 12,3 %; з 7–10 – 4,8 %; понад 10 (комплексні коктейлі) речовинами – 21,6 % асортименту.

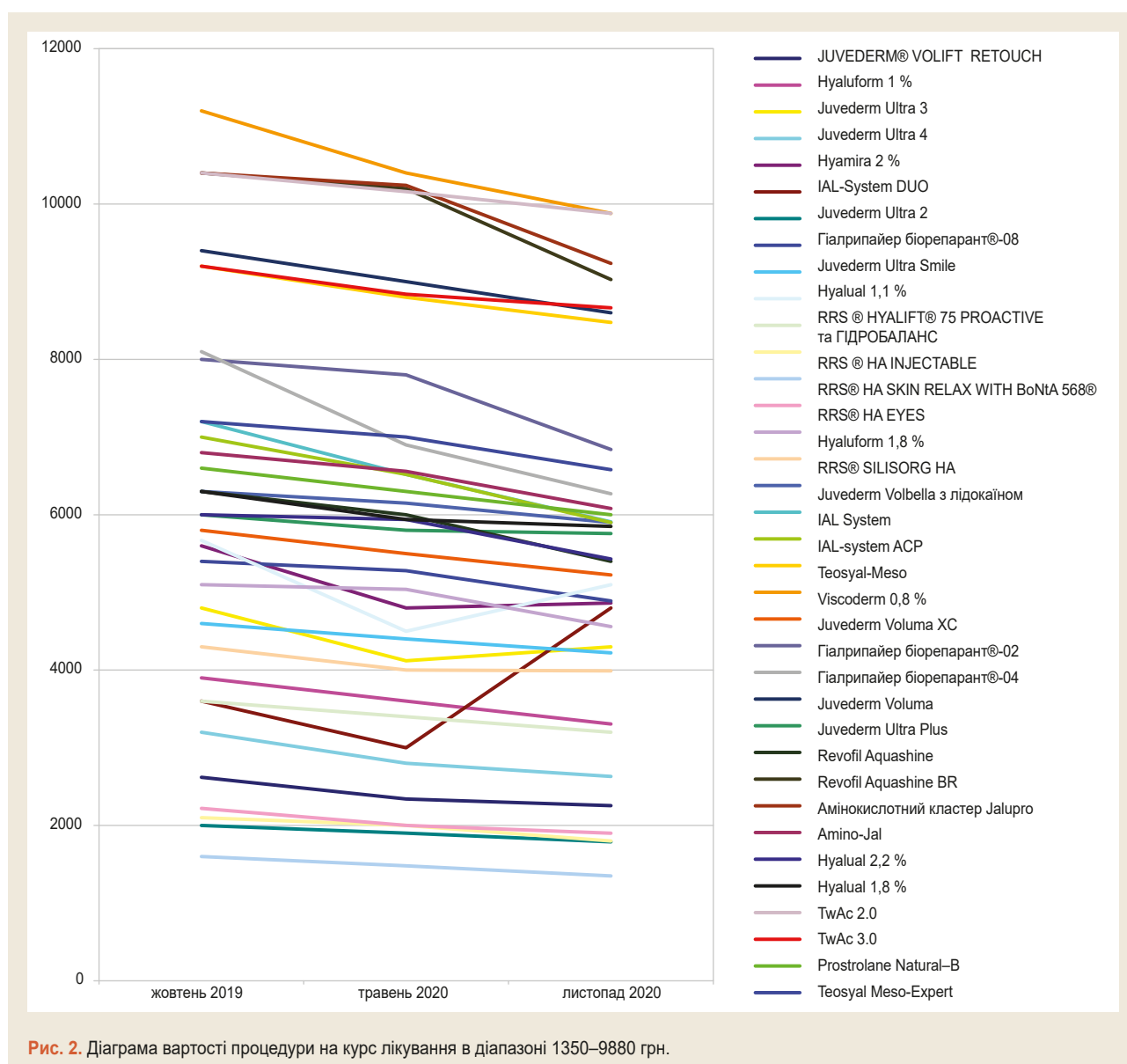
Основні виробники препаратів для біоревіталізації на вітчизняному фармацевтичному ринку – провідні компанії Італії, Іспанії, ФРН, Кореї, РФ, США, України, Франції, Швейцарії, Швеції (табл. 1). Вітчизняні вироб-

Таблиця 1. Фірмова структура ринку препаратів для біоревіталізації

№ з/п	Країна-виробник	Назва фірми-виробника	Назва препарату
1	Австрія	PRINCESS Croma	Princess Rich
2	Велика Британія	YUMA Medical	TwAc 2.0; TwAc3.0
3	Іспанія	Aesthetic Dermal	RRS® HYALIFT® 75 PROACTIVE та ГІДРОБАЛАНС; RRS® HYALIFT® 35; RRS® HA INJECTABLE; RRS® HA SKIN RELAX WITH BoNta 568®; RRS® HA TENSOR LIFT; RRS® HA WHITENING; RRS® HA EYES; RRS® HA STRIMATRIX; RRS® HA CELLULTRIX; RRS® SILISORG; RRS® SILISORG HA; RRS® SILISORG TENSOR
4	Італія	Fidia Farmaceutical SpA	IAL-System; IAL-System ACP; IAL- system DUO
		Ital Farmacia	SKIN-B; SKIN-R; SKIN-OX; SKIN-C (SKIN-Colin)
		Bioformula	Amino-Jal; Amino-Jal Strong
		Seventy BG	Rugantil
		APHARM	Hyamira 2 %
		IBSA Farmaceutici	Viscoderm 0,8 %; Viscoderm 1,6 %; Viscoderm 2,0 %
5	Італія, Йорданія	Hikma Pharmaceuticals	Амінокислотний кластер Jalupro
6	Корея	Caregen Co., LTD	Revofil Aquashine; Revofil Aquashine BR
		LG Life Sciences	YVOIRE HYDRO
7	Нідерланди	Philoderm – NETHERLAND	Zetavisc
8	ФРН	BioPolymer	CRM- SOFT; CRM-DUR; CRM-DX; CRM-DEX; CRM-GEL
		Biofaktor GmbH	BIOFACTOR
		Leistem Pharmaceuticals	Dermaxx Soft; Dermaxx Forte; Dermaxx Ultimate
9	РФ	La beaute medicale	Outline mesolift Zn +
		Мартинекс	Гиалрипайер биорепарат 02; Гиалрипайер биорепарат 04; Гиалрипайер биорепарат 08
		Лаборатория Тоскани	Hyaluform 1,8 %; Hyaluform 1 %; Гиалрипайер биорепарат®-10; Гиалрипайер биорепарат®-7; Гиалрипайер биорепарат®-6; Гиалрипайер биорепарат®-8 у флаконах
		NMTC	Revi
		International	Revi Brilliants
		NovoNexus	BIO-R20; REPLERI
		Мезофарм	NucleoSpire DNA-RNA 2 %; NucleoSpire Revitalizing Complex A; NucleoSpire Revitalizing Complex B formula (Hydro Line Extra)
		Medical Case	Native Complex Bioneedle; Native Complex Bioneedle Active
Outline Gel	Mesolift; Mesolift Zn; Skinoprotector; Lifter		
10	США	Allergan	JUVEDERM® VOLIFT® RETOUCH; Juvederm Ultra 3; Juvederm Ultra 4; Juvederm HYDRATE; Juvederm Volift(Voluma i Volbella); Juvederm Ultra Smile; Juvederm Voluma XC; Juvederm Ultra Plus; Juvederm Volbella; Juvederm Ultra 2; Juvederm Voluma
		MESOESTETIC	MESOHYAL+ NCTC 109
		ABG LAB	MESO-XANTHIN F199; Meso-Wharton P199
		Caregen	Prostrolane Natural B

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Країна-виробник	Назва фірми-виробника	Назва препарату
11	США, Канада	Prolenium Medical Technologies	Revanesse Pure; Revanesse Ultra; Revanesse Contour; Revanesse; Revanesse Kiss; ReDexis; ReDexis Ultra
12	Україна	Юрія-фарм, м. Черкаси	Hyalual 1,1 %; Hyalual 2,2 %; Hyalual 1,8 %
13	Франція	BeautyPharmaCo	Лінійка Beautelle
		Corneal Group	SURGILIFT
		Filorga	Лінійка NCTF 135
		Vivacy Laboratorie	Stylage Hydro
		Laboratoires Filorga	FILORGA M-HA10; FILORGA M-HA18
		Laboratoires Genevrier	IDUNE 0,8 %; IDUNE 1,6 %; IDUNE 2 %
14	Швейцарія	TEOXANE	Teosyal-Meso; Teosyal Meso-Expert; Teosyal Pure Sense Redensity
15	Швеція	Q-Med	Restylan Vital; Restylan Vital ligh SB Lidocaine
Загалом		39	105



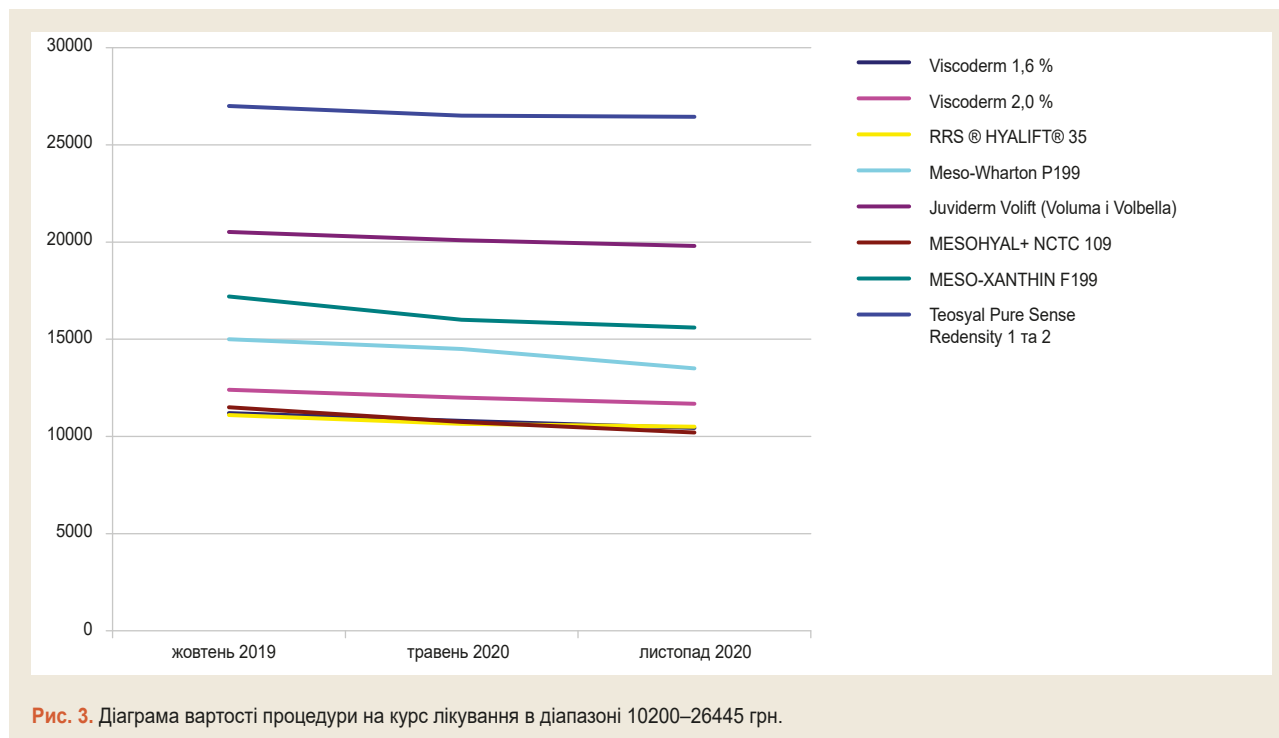


Рис. 3. Діаграма вартості процедури на курс лікування в діапазоні 10200–26445 грн.

ники продукції для біоревіталізації становлять 3,8 % українського ринку.

Більша частина номенклатури представлена фірмами Allergan (США), Prolenium Medical Technologies (США, Канада), Aesthetic Dermal (Іспанія), YUMA Medical (Велика Британія), Laboratoires Genevrier (Франція), Ital Farmacia (Італія), БіоPolimer (ФРН), Q-Med (Швеція), а також препаратами, що імпортовані з країн ближнього зарубіжжя – Outline Gel і «Мартинекс (РФ). Україну на ринку препаратів для біоревіталізації представляє один виробник – «Юрія-Фарм».

Протягом дослідження проаналізували динаміку вартості процедури біоревіталізації на визначений перелік КЗ і ВМП, які використовують лікарі-косметологи м. Запоріжжя. Для спостереження обрали жовтень 2019 р., травень і листопад 2020 р. Розрахунок вартості процедури зроблено на повний курс лікування тим чи іншим КЗ, враховуючи курс валюти на відповідний період. Для наочності росту цін взяли засоби в діапазоні 1350–9880 грн на повний курс лікування (рис. 2) і діапазоні 10200–26445 грн (рис. 3).

Така цінова розбіжність зумовлена низкою факторів: престижністю косметичного закладу, професійним рівнем лікаря-косметолога, оригінальністю та брендовими назвами КЗ, а також споживчою лояльністю до них.

Проаналізувавши дані середньої вартості процедури в косметичних салонах м. Запоріжжя та коефіцієнт доступності (Кд), встановили: для споживачів процедури доступнішою є процедура з використанням Juviderm Volift (Кд = 0,88), RRS® HA SKIN RELAX WITH BoNtA 568® (Кд = 0,87) та JUVEDERM® VOLIFT RETOUCH (Кд = 0,78), найменш доступна процедура з використанням RRS® HYALIFT® 35 (Кд = 0,0002).

Висновки

1. Вивчили фармакотерапевтичні засади біоревіталізації за всіма спектрами естетичних проблем, що вирішуються за допомогою цієї процедури.

2. Встановлений перелік сучасного ринку препаратів для біоревіталізації дав можливість класифікувати їх у дві асортиментні групи. Найчисленнішою (101 препарат – 96,2 %) виявилася група косметичних засобів, що включала однокомпонентні (35,25 %) та комбіновані (60,95 %) препарати; друга група – вироби медичного призначення – 4 (3,8 %) препарати.

3. Аналіз фірмової структури досліджуваного сегмента ринку показав, що лідер серед виробників – російські компанії (з РФ імпортують 21,90 % від загальної кількості всіх препаратів), вітчизняні виробники представлені однією фірмою «Юрія-Фарм», що випускає 1 препарат у трьох концентраціях.

4. Вивчення середньої вартості процедури в косметичних салонах м. Запоріжжя та коефіцієнта доступності процедури на підставі різновидів препаратів для біоревіталізації показало, що для споживачів цієї процедури доступнішою є процедура з використанням Juviderm Volift, RRS® HA SKIN RELAX WITH BoNtA 568® і JUVEDERM® VOLIFT RETOUCH, найменш доступна процедура з використанням RRS® HYALIFT® 35.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ткаченко Н.О., д-р фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармацевції, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-8566-5938](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

Червоненко Н. М., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8126-7898](https://orcid.org/0000-0001-8126-7898)

Демченко В. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9117-0467](https://orcid.org/0000-0001-9117-0467)

Литвиненко О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4810-1359](https://orcid.org/0000-0002-4810-1359)

Information about authors:

Tkachenko N. O., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chervonenko N. M., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Demchenko V. O., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lytvynenko O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Ткаченко Н. А., д-р фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Червоненко Н. М., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Демченко В. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Литвиненко О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Популярные препараты для биоревитализации: обзор топ-овых биоревитализантов // *Plastichno.com*. URL : <https://plastichno.com/cosmetology/biorevitalizatsiya-preparaty>
- [2] Котов А. Г., Суворова І. М., Тимченко О. В. Обіг косметичної продукції в Україні: перспективи змін у законодавстві. *Еженедельник Аптека*, 2020. № 15/16. URL : <https://www.apteka.ua/article/544575>
- [3] На красі не економлять : аналіз ринку косметики в Україні. URL : <https://pro-consulting.ua/ua/pressroom/na-krasote-ne-ekonomyat-analiz-rynka-kosmetiki-ukrainy>
- [4] Козакова В. Реформування косметичної галузі України на сучасному етапі // *Косметология и аромология*. URL : <http://cosmar.com.ua/articles/3691/>
- [5] Ольховська А. Б. Кобець М. М., Фелоненко Л. С. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку лікувальної косметики. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2011. № 3. С. 63-68.
- [6] Байцар Р. І., Кордіяка Ю. М. Актуальні проблеми розвитку косметичної галузі. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. Серія: *Автоматика, вимірювання та керування* : зб. наук. пр. 2015. № 821. С. 44-49.
- [7] Лікувальна косметика в Україні : реалії та перспективи / Н. Б. Бурд, В. А. Георгіянц, Н. П. Половко, О. І. Гризодуб. *Фармацевтичний журнал*, 2015. № 6. С. 19-28.
- [8] Маслова А. С., Чмихало Н. В. Маркетингові дослідження косметичного ринку України. *Соціальна фармація : стан, проблеми та перспективи* : матеріали ІІ міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27-30 квіт. 2015 р. Харків, 2015. С. 192-195.
- [9] Тимченко О. В., Суворова І. М., Котов А. Г. Перспективи законодавчих змін у сфері обігу косметичної продукції в Україні. *Фармаком*. 2020. №1-2. С. 13-23.

- [10] Место гиалуроновой кислоты в проблеме старения кожи / Л. Д. Калужная, С. И. Шармазан, Е. В. Моисеева, И. Н. Бондаренко. *Эстетична медицина*. 2009. № 4. С. 58-60.
- [11] Корекція виявів фізіологічного та фотостаріння з використанням янтарної кислоти у складі ін'єкційного імплантату «Гіалуаль» / Н. Ю. Резніченко, Ю. Г. Резніченко, О. В. Веретельник та ін. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2010. № 1. С. 64-69.
- [12] Курс біоревіталізації: методика, етапи, особливості. URL : <https://ladysdream.ru/kurs-biorevitalizacii-lica-metodiki-etapy-osobennosti-procedury.html>

References

- [1] Plastichno. (2020, September 21). Populyarnye preparaty dlya biorevitalizatsii: obzor top-ovykh biorevitalizantov [Popular preparations for biorevitalization: an overview of the top biorevitalizants]. <https://plastichno.com/cosmetology/biorevitalizatsiya-preparaty>
- [2] Kotov, A. H., Suvorova, I. M., & Tymchenko, O. V. (2020). Obih kosmetichnoi produktsii v Ukraini: perspektyvy zmin u zakonodavstvi [Circulation of cosmetic products in Ukraine: prospects for changes in legislation]. *Ezhenedel'nik Apteka*, (15/16). [in Ukrainian]. <https://www.apteka.ua/article/544575>
- [3] Pro Capital Group. (2018, September 17). *Na krasni ne ekonomiat : analiz rynku kosmetryky v Ukraini* [They don't save on beauty: analysis of the cosmetics market in Ukraine]. <https://pro-consulting.ua/ua/pressroom/na-krasote-ne-ekonomyat-analiz-rynka-kosmetiki-ukrainy>
- [4] Kozakova, V. (n.d.). Reformuvannya kosmetichnoi haluzi Ukrainy na suchasnomu etapi [Reforming the cosmetics industry of Ukraine at the present stage]. *Kosmetologiya y aromologiya*. <http://cosmar.com.ua/articles/3691/>
- [5] O'lkhovskaya, A. B., Kobets, M. N., & Felonenko, L. S. (2011). Marketynhovi doslidzhennia vitchyznianoho rynku likuvalnoi kosmetryky [The marketing researches to medical cosmetics in the domestic market]. *Management, economics and quality assurance in pharmacy*, (3), 63-68. [in Ukrainian].
- [6] Baitsar, R. I., & Kordiyaka, Yu. M. (2015). Aktualni problemy rozvytku kosmetichnoi haluzi [Actual problems of development of cosmetic branch]. *Visnyk Natsionalnoho universytetu "Lvivska politehnika". Seriya: Avtomatyka, vymiriuvannya ta keruvannya*, (821), 44-49. [in Ukrainian]. <http://ena.lp.edu.ua/bitstream/ntb/31203/1/09-44-49.pdf>
- [7] Burd, N. B., Georgiyants, V. A., Polovko, N. P., Gryzodub O. I. (2015). Likuvalna kosmetryka v Ukraini : realii ta perspektyvy [Medicinal cosmetics in Ukraine: realities and prospects]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (6), 19-20. [in Ukrainian].
- [8] Maslova, A. S., & Chmykhalo, N. V. (2015, April 27-30). Marketynhovi doslidzhennia kosmetichnoho rynku Ukrainy [Marketing research of the cosmetic market of Ukraine]. *Sotsialna farmatsiia : stan, problemy ta perspektyvy*. Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference (pp. 192-195). [in Ukrainian].
- [9] Tymchenko, O. V., Suvorova, I. M., & Kotov, A. H. (2020). Perspektivy zakonodavchyykh zmin u sferi obihu kosmetichnoi produktsii v Ukraini [Prospects of legislative changes in the sphere of cosmetic products circulation in Ukraine]. *Pharmacom*, (1-2), 13-23. [in Ukrainian].
- [10] Kalyuzhnaya, L. D., Sharmazan, S. I., Moiseeva, E. V., & Bondarenko, I. N. (2009). Mesto gialuronovoi kisloty v probleme stareniya kozhi [The place of hyaluronic acid in the problem of skin aging]. *Estetychna medycyna*, (4), 58-60. [in Russian].
- [11] Reznichenko, N. Yu., Reznichenko, Yu. G., Veretelnyk, O. V., Makurina, G. I., Krasko, M. P., Golovkin, A. V., & Kravchuk, A. A. (2010). Korektsiia vyjaviv fiziologichnoho ta fotostarinnia z vykorystanniam yantarnoi kisloty u skladi iniektsiinoho implantatu "Hialual" [The correction of physiologic and photoaging with the use of amber acid in injective implant Hyalua]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, (1), 64-69. [in Ukrainian].
- [12] Biorevitalizatsiya dlya litsa. Metodiki, etapy kursa, osobennosti procedury [Biorevitalization course: methods, stages, features]. <https://ladysdream.ru/kurs-biorevitalizacii-lica-metodiki-etapy-osobennosti-procedury.html>



Гене́за національного фармацевтичного законодавства на теренах України в IX – на початку XX століття: історико-правові аспекти

О. Г. Алексєєв *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – проаналізувати гене́зу національного фармацевтичного законодавства на теренах України в IX – на початку XX століття згідно з історико-правовими аспектами.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили за допомогою порівняльно-правового, історичного методів, методів аналізу та синтезу.

Результати. Регулювання відносин, що виникали під час створення або реалізації лікарських засобів, завжди були під пильною увагою держави, навіть ще до виокремлення фармації від медицини. Таке ставлення пояснюється передусім суспільним сприйняттям ліків як засобу можливого заподіяння шкоди здоров'ю та загрози для життя особи.

Проблематику правового регулювання фармацевтичної діяльності необхідно вивчати і з позицій лінгвістичного аналізу цього терміну, адже в перекладі з грецької мови *pharmakon* означає ліки, отрута. Тобто складалася ситуація, коли на будь-якому історичному етапі пацієнти, лікарі й аптекарі використовували такий дієвий і потужний засіб впливу на організм людини, як ліки, що, своєю чергою, мало і позитивний, і негативний ефекти, адже в певних випадках недосвідченість, необережність, халатність під час виготовлення або призначення лікарських засобів призводили до заподіяння шкоди здоров'ю та життю пацієнта. Розуміючи це, держави світу та їхні інституції на різних історичних етапах свого існування намагалися визначити правові рамки діяльності представників аптекарської справи – законодавчо окреслити їхні повноваження, компетенцію та відповідальність.

Висновки. Історико-правовий аналіз свідчить: питання належного забезпечення населення (або окремих його верств, зважаючи на умови на різних історичних етапах) завжди перебувало під пильною увагою держави. Особливу увагу державні органи приділяли якості лікарських засобів і професійній підготовці фармацевтичних працівників.

Ключові слова: фармацевтичний сектор, юридична відповідальність, підстави, Церковний статут, Руська Правда.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 127–132

Genesis of the national pharmaceutical legislation on the territory of modern Ukraine between IX and early XX centuries: historical and legal aspects

O. H. Aleksieiev

The aim of the paper is to elucidate the genesis and early development of the national pharmaceutical legislation on the territory of modern Ukraine between IX and early XX centuries taking into account historical and legal aspects.

Materials and methods. The research was carried out with the use of methods of analysis and synthesis, as well as historical, and comparative and legal methods.

Results. The regulation of relations that arose during the production or sale of medical drugs has always been subject to the close attention of the state, even before pharmacy became separated from medicine. This attitude is explained primarily by the public perception of drugs as a means of possible harm to health and life-threatening. The issue of legal regulation of pharmaceutical activities should be studied from the standpoint of linguistic analysis of this term, since the Greek word *pharmakon* means medicine or poison. Realizing this, different countries and their institutions at different historical stages of their existence have always tried to define the legal framework of the pharmaceutical business – to outline its powers, competence and responsibility.

Conclusions. The results of the historical and legal analysis show that the issue of proper supply of the population (or, at different historical stages, its separate strata) has always been under the close attention of the state. State bodies have always been paid special attention to the quality of medicines and professional training of pharmaceutical workers.

Key words: pharmaceutical sector, legal responsibility, grounds, Church Statute, Ruska Pravda.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 127–132

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226875>

UDC 615.1:340]:94(477)"1801/1917"
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226875](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226875)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 127–132

Key words: pharmaceutical sector, legal responsibility, grounds, Church Statute, Ruska Pravda.

*E-mail: agagroup@ukr.net

Received: 26.10.2020 // Revised: 06.11.2020 // Accepted: 11.11.2020

Генезис национального фармацевтического законодательства на территории Украины в IX – в начале XX века: историко-правовые аспекты

А. Г. Алексеев

Цель работы – проанализировать генезис национального фармацевтического законодательства на территории Украины в IX – начале XX века согласно историко-правовым аспектам.

Материалы и методы. Исследование проведено с помощью сравнительно-правового, исторического методов, методов анализа и синтеза.

Результаты. Регулирование отношений, которые возникали при создании или реализации лекарственных средств, всегда были под пристальным вниманием государства, даже еще до отделения фармации от медицины. Такое отношение объясняется прежде всего общественным восприятием лекарств как средства возможного нанесения вреда здоровью и угрозы жизни человека.

Проблематику правового регулирования фармацевтической деятельности следует изучать и с позиций лингвистического анализа этого понятия, ведь в переводе с греческого *pharmakon* означает лекарства, яд. То есть имеет место ситуация, когда на любом историческом этапе пациенты, врачи и аптекари использовали такое действенное и мощное средство воздействия на организм человека, как лекарство, что, в свою очередь, имело и положительный, и отрицательный эффекты, ведь в определенных случаях неопытность, неосторожность, халатность при изготовлении или назначения лекарственных средств приводили к причинению вреда здоровью и жизни пациента.

Понимая это, государства мира и их институты на разных исторических этапах существования пытались определить правовые рамки деятельности представителей аптекарского дела – законодательно установить их полномочия, компетенцию и ответственность.

Выводы. Историко-правовой анализ показал, что вопрос надлежащего обеспечения населения (или отдельных его слоев, согласно разным историческим этапам) всегда находился под пристальным вниманием государства. Особое внимание государственных органов уделялось качеству лекарственных средств и профессиональной подготовке фармацевтических работников.

Ключевые слова: фармацевтический сектор, юридическая ответственность, основания, Церковный устав, Русская Правда.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 127–132

Дослідження, що має на меті вивчити сучасний стан правового регулювання національного фармацевтичного сектора, не буде вичерпним без з'ясування історичних процесів становлення та розвитку законодавства у сфері обігу лікарських засобів. Порівняльний аналіз головних аспектів розбудови галузевої нормативно-правової бази, виявлення закономірностей та об'єктивних підстав своєчасного реагування держави на необхідність корегування законодавчих вимог до учасників фармацевтичних правовідносин дає можливість визначити основні проблеми в галузі законодавчого регулювання фармацевтичного сектора. Отже, актуальним є з'ясування основних історичних етапів становлення та політико-правових векторів розвитку законодавства про обіг лікарських засобів на теренах України. Таке дослідження є також доречним, зважаючи на загальну історію України та ті драматичні соціальні, політичні та економічні процеси, що відбувалися до остаточного набуття країною незалежності. Тому історико-порівняльний метод пізнання розвитку фармацевтичного права виглядає найбільш ефективним для досягнення поставленої мети.

Мета роботи

Проаналізувати генезу національного фармацевтичного законодавства на теренах України в IX – на початку XX століття згідно з історико-правовими аспектами.

Матеріали і методи дослідження

За допомогою даних, що зафіксовані в документах, виконали аналіз актів і законопроектів. Використовували

методи аналізу, синтезу, лінгвістичний аналіз термінів та історико-правовий метод. Як матеріал дослідження використовували історичні нормативні документи: Церковний статут, збірник писаного права «Руська Правда» (давн.-рус. Правда роуська), Аптекарський приказ від 1620 року, Статути Великого князівства Литовського, Статут комісій Boni Ordinis, Лікарський Статут, Декрет про націоналізацію аптек від 28 грудня 1918 року.

Результати

Регулювання відносин, що виникали під час створення або реалізації лікарських засобів, завжди перебували під пильною увагою держави, навіть ще до виокремлення фармации від медицини. Це пояснюється передусім суспільним сприйняттям ліків як засобу можливого завдання здоров'ю шкоди та загрози для життя особи. Парацельс писав: «Все – отрута, все – ліки, те й інше визначає доза».

Проблематику правового регулювання фармацевтичної діяльності необхідно вивчати і з позицій лінгвістичного аналізу цього терміну, адже в перекладі з грецької мови *pharmakon* означає ліки, отрута. Тобто складалася ситуація, коли на будь-якому історичному етапі пацієнти, лікарі й аптекарі використовували такий дієвий і потужний засіб впливу на організм людини, як ліки, що, своєю чергою, мало і позитивний, і негативний ефекти, адже в певних випадках недосвідченість, необережність, халатність під час виготовлення або призначення лікарських засобів призводили до заподіяння шкоди здоров'ю та життю пацієнта. Розуміючи це, держави світу та їхні інституції на різних історичних етапах свого існування намагалися визначи-

ти правові рамки діяльності представників аптекарської справи – законодавчо окреслити їхні повноваження, компетенцію, відповідальність.

Результатом дослідження стало вивчення змісту історико-правових документів із тематики, яку аналізували, та різних історичних етапів розвитку українських земель, зокрема документи Київської Русі (IX ст. – до початку татаро-монгольської навали); документи Великого князівства Литовського, Речі Посполитої та Московської держави, до складу яких входили окремі українські землі (XIV–XVII ст.); документи Російської та Австро-Угорської імперій (XVIII – початок XX ст.).

Обговорення

До рівня передових країн Європи Київська Русь піднялась у X сторіччі за часів правління Володимира Великого. Саме тоді був виданий Церковний статут – нормативний документ, що визначав і законодавчо закріплював роль церкви в державному будівництві та соціальному управлінні. Документ складався з чотирьох розділів, у другому є згадки про чародіїв, збирачів трав тощо. Таких представників народної медицини церква вважала злочинцями, законодавчо пропонувалось їх засуджувати, ба більше, суворо каралися і пацієнти цих «лічців».

Дослівно читаємо в Церковному статуті: «А се церковнии суди: роспуст, смилное заставанье, пошибанье... ведьство, зелииничество, потвори, чародейния, волхвованя... Аже кто преобидить нашъ устав, таковым непростеным быти от закона божия и горе себе наследуютъ. А кто пообидить суд церковный, платити ему собою, а перед богомъ тому же отечати на страшнем суде пред тмами ангел, иде же кождо дела не скрываются благая или злая, иде же не иоможеть никто же кому, но токмо правда избавить от вторья смерти, от вечныа муки, от хрещения не-спасенаго, от огня негасимого...».

Цей давній текст – свідчення перших проявів встановлення на законодавчому рівні юридичної відповідальності осіб, які здійснювали діяльність, що не санкціонована державою, – обіг лікарських засобів. Водночас статутом закріплювався правовий статус осіб, які з дозволу церкви займалися лікуванням та виготовленням ліків: «... а се церковные люди: игумен, поп, дьякон, дети их, попадия и кто в клиросе, игуменья, чернець, черница, проскурница, паломник, лечець... Манастыреве, болнице, гостинници, странноприимнице» [1].

Як бачимо, з якихось причин статут поєднує в одній нормі і людей, і лікарні; тобто законодавчо отожднювалися фізичні та юридичні особи, що, з погляду юридичної техніки, не є позитивною ознакою, але водночас власне факт першого законодавчого визначення статусу лікарів і лікарень дає змогу схарактеризувати Церковний статут як важливий документ в історичному аспекті правового регулювання фармацевтичної діяльності на теренах України.

Ще одним історико-правовим документом, що з'явився дещо пізніше Церковного статуту (XI ст.), є Руська Правда (давн.-рус. Правда роуська) – збірник писаного права, що

став поєднанням звичаєвих норм, законотворчої діяльності князів і запозичень норм візантійського законодавства. Руську Правду вирізняє високий рівень соціальної захищеності людини, особливо з неможливих верств. Руську Правду вважають найважливішим історико-правовим документом, за допомогою якого маємо уявлення про функціонування державних механізмів того часу, здійснення правосуддя, особливості правового статусу окремих категорій посадових (наприклад, лікарів) або фізичних осіб (жінки, матері, дружини). За змістом і соціальною спрямованістю Руська Правда (для тогочасного історичного періоду) є максимально гуманним документом (наприклад, у збірнику світського права взагалі відсутня згадка про смертну кару).

У Руській Правді закріплено право лікаря на винагороду за огляд і лікування хворого. Підтвердження законодавчого закріплення передвісників професійної медичної допомоги бачимо в дослідника М. Б. Мирського, який, досліджуючи зміст параграфа «О мече», знаходить підтвердження оплатності медичних послуг, що надавалися фахівцями: «...аще оударить мечем, а не потнет на смерть, то три гривны продажи, а самому гривна за рану, оже лечебно есть» [2].

У 20-х – на початку 40-х років XIII сторіччя на руські землі вдерлося татаро-монгольське військо. Під проводом хана Батия загарбники спустошили, знищили багато міст: Київ, Чернігів, Переяслав, міста Галицько-Волинського князівства тощо. Систематичне розорення українських земель, що відбувалось протягом багатьох років, мало дуже тяжкі наслідки для української державності. Економічні та політичні центри країни були знищені, тому не йшлося про прояви державності та законодавчого регулювання, зокрема й медичної діяльності. Дослідники підтверджують ці факти, вказуючи на відсутність будь-яких згадок про лікарів у літописах того часу.

Уже в часи московського правителя Іоанна III відбувається повернення професійних лікарів, зокрема іноземців. Підвищенню ефективності державного регулювання сприяє так звана приказна система управління, що досягає максимального розвитку в час царювання Івана Грозного. Так, у 1581 р. засновано Аптекарську палату. На першому етапі Аптекарська палата – суто внутрішній, придворний заклад. Її основна функція полягала в забезпеченні царської родини лікарськими засобами та лікуванні хвороб перших осіб держави. Як відомо, Іван Грозний був хворий на сифіліс, тому створення та діяльність такої установи були актуальними. У 1620 р. на основі Аптекарської палати створено Аптекарський приказ, який дослідники вважають своєрідним центром управління медичною та фармацевтичною справою, аналогів якому у світовій історії того періоду не було [3].

Унаслідок Андрусівського миру між Річчю Посполитою та Московською державою 31 січня 1687 р. Київ і Лівобережна Україна ввійшли до складу Московської держави, а отже повноваження Аптекарського приказу поширювались і на ці українські землі. Трансформація функцій, завдань і повноважень Аптекарського приказу

здійснювалася згідно з державно-політичними змінами, що відбувались у Московській державі. Про те, що на перших етапах головною та єдиною функцією приказу було забезпечення царської родини та поважних вельмож якісною медичною та аптечною допомогою, свідчить архів Аптекарського приказу. Його перші документи стосуються тільки пошуку та запрошення на роботу відомих і кваліфікованих лікарів, аптекарів, здебільшого іноземців. Так, першим документом Аптекарського приказу є датоване 24 жовтня 1600 р. відрядження з Москви до Любека й інших поморських міст Німеччини Романа Бокмана для пошуку та запрошення лікарів, а також розгляд звернення лікаря Каспера Фідлера про зарахування його на службу [4].

Аптекарський приказ виконував також функції кваліфікаційного органу для лікарів та аптекарів, які намагалися здійснювати професійну діяльність у державі. Мирський М. Б. описує таку діяльність на прикладі іспиту, що проводив у Аптекарському приказі доктор Артемій Дій щодо «ново-выезжего аптекаря... Филипа Бритъе», который «сказал, что он аптекаръ полный и вместо лекаря научен» [5].

Структура такого іспиту передбачала, що спочатку у претендента з'ясували знання фармацевтичної справи (обізнаність у травах, квітах, коріннях), ретельно з'ясували вміння виготовляти мікстури, сиропи, лікарські суміші тощо. Питання іспиту стосувались також навичок заготівлі, зберігання необхідної сировини. Загалом питань, присвячених фармацевтичним знанням, було майже 20. Другу частину іспиту присвячували питанням медицини. Так, в історичній літературі ретельно описаний іспит, який член Аптекарського приказу лікар Артемій Дій проводив для претендента Філіпа Бритъе. Після правильних відповідей (понад 40 питань, що стосувались і фармації, і медицини) іноземному лікарю дозволили здійснювати свою професійну діяльність у Москві – *«По дару Богу, чтоб тебе так лечить, чтоб людей здоровити и от Государя честь получитьи»* [6].

Отже, надання дозволів на право займатись аптекарською діяльністю – один із головних напрямів діяльності Аптекарського приказу.

З-поміж інших напрямів діяльності установи науковці С. Г. Стеценко, А. М. Пищита, М. Г. Гончаров визначають організацію медичної діяльності, зокрема шляхом чіткого розподілу прав та обов'язків. Наприклад, лікар як представник вищої категорії в ієрархії медичних спеціальностей безпосередньо здійснює лікування та консультування, помічник лікаря («лічці») виконували його вказівки, а аптекарі забезпечували необхідними лікарськими засобами. Названі автори як основні напрями діяльності Аптекарського приказу визначають також організацію військово-медичної служби держави, зокрема підготовку медичного та аптекарського персоналу для армії, та медичний огляд особи щодо втрати здоров'я [7].

Необхідно відзначити важливу роль Аптекарського приказу в розвитку медичної, фармацевтичної освіти та науки. У 1654 р. при приказі відкрито школу лікарів – подія, що стала знаковою для становлення професійної медицини та фармації, адже до того часу фахівці ме-

дичної та аптекарської справи були або самоуками, або отримували освіту за межами держави. Поява цього навчального закладу сприяла також зростанню попиту на фахову наукову та практичну літературу. Документально підтверджено факт наявності в установі бібліотеки, яку створили ще на початку XVII ст., перекладів закордонних медичних і фармацевтичних видань. Так, у 1662 р. перекладачу Христофору Синарадському доручено переклад книги «Pharmacopolia medico-chymica sive thesaurus pharmacologus...» [8].

Сприяла діяльність Аптекарського приказу впорядкуванню і такого виду діяльності, як закупівля лікарської сировини, ввезення на територію царства з інших країн лікарських засобів і супутньої продукції. Зокрема, в архівах збережена справа від 7 березня 1688 р. про «...Отправление торгового иноземца Кондратия Нодермана в иностранные Государства для покупки лекарственных запасов...». Іншим прикладом діяльності Аптечного приказу з забезпечення асортименту лікарських засобів є листування щодо закупівлі рогів єдиного рога, які 5 березня 1655 р. Петр Маселіс запропонував керівнику Аптекарського приказу Іллі Милославському. Експертами якості продукції стали лікарі Вініус і Граман [9].

Чимала частина руських (українських) земель на той час перебувала у складі Великого князівства Литовського, з середини XIV ст. українські землі підпадають під владу кількох країн, зокрема Польща захопила Галичину, Молдавське князівство – Буковину, а Угорщина – Закарпаття.

Історики стверджують, що вирішальним етапом в експансії українських земель литовськими князями став 1362 р., коли Ольгерд, син засновника Литовського князівства Гедиміна, захопив Київ. До Литовсько-Руської держави увійшли Волинь, Чернігівщина, Київщина, Переяславщина та Поділля.

Правова основа функціонування Великого князівства Литовського – Статути Великого князівства Литовського. Були три редакції статутів – 1529, 1566 та 1588 р. За формою та змістом статuti – це кодифіковані закони, джерелами котрих були звичаєве право, великокнязівські привілеї та норми Руської Правди, а також римське канонічне право [10]. В аспекті цього дослідження особливу зацікавленість викликає другий статут (1566 р.), який мав назву Волинського, адже саме на волинських землях, а також у Київському та Брацлавському воєводствах він був найбільш поширеним.

Медичну та фармацевтичну допомогу за чинним законодавством здійснювали цирульники. До їхніх функцій належали не тільки перукарські послуги, але й певні хірургічні маніпуляції: ампутації, вправлення вивихів, видалення зубів. Усі ці дії супроводжувались призначенням певних настоянок, лікарських трав тощо. Відзначимо, що церква не визнавала такі хірургічні дії медициною, тому їх здійснювали тільки цирульники.

У 1569 р. між Королівством Польським та Великими Князівством Литовським укладена Люблінська унія, результатом якої є створення нової об'єднаної держави – Речі Посполитої. Українські землі з XIV століття до

1667 р. входили до Малопольської провінції, склалися з 7 воєводств та території Війська Запорозького.

Аптечна та медична справа на українських землях, що ввійшли до складу Речі Посполитої, вирізнялася певною хаотичністю, а кількість аптек і шпиталів не відповідала потребам населення. На початку XVII століття у Львові працювали 15 лікарів, 5 цирульників-хірургів і 15 аптекарів [11]. Аптечна мережа Галичини часів Речі Посполитої становила 23 аптеки, 8 із них знаходилися у Львові.

Особливу зацікавленість, враховуючи вектор дослідження, викликає Статут комісії Boni Ordinis (доброго порядку), що діяли на території Речі Посполитої. Щодо аптекарської справи названий статут передбачав посилення контролю за діяльністю аптек із боку місцевих органів влади. Так, запроваджено раптові перевірки аптечних закладів не менше ніж двічі на рік. Здійснювали такі перевірки окремі лікарі, повноваження яких були чітко визначені. Особливу увагу вони звертали на термін дії лікарських засобів і контроль якості фармацевтичної продукції. Неякісна продукція підлягала вилученню та знищенню, а аптеку опечатували; інформацію про такі порушення доводили до відома магістрату. Покарання за порушення правил аптекарської діяльності полягали у штрафних або позбавленні права займатись фармацевтичною діяльністю [12].

У результаті підписання 15 березня 1867 р. угоди між імператором Францом Йосифом I та представником угорського опозиційного руху Ференцом Деаком, колишнім міністром юстиції революційного уряду Лайоша Баттяні, Австрійська імперія була перетворена на двоєдину державу, що отримала назву Австро-Угорська імперія. До складу цього утворення ввійшли західноукраїнські землі, що раніше перебували у складі Австрійської імперії.

Аптекарська спільнота Галичини здійснювала свою діяльність у той час на підставі законів про греміуми (колегіуми). Згідно з ними, функціонували представницькі аптечні органи – греміуми. Ці органи в імперативному порядку об'єднували під своїм началом усіх власників аптек. Проведення іспитів для фармацевтичних працівників, конкурсів на нові кандидатури власників, затвердження їхніх результатів, розв'язання спірних питань, що виникали під час обігу лікарських засобів, і багато інших питань – усе це стало основним змістом діяльності греміуму.

Доволі впливовим органом, що визначав основні напрями діяльності фармацевтичної спільноти, була також громадська професійна організація, створена в 1868 р. під назвою Галицьке аптекарське товариство. До його складу ввійшли відомі представники фармації, що мали ступінь магістра або доктора фармації з відповідними рекомендаціями [13]. Компетенції товариства полягали в розгляді й розв'язанні загальних проблем аптечної справи, розвитку наук аптекарського фаху та природничих, наданні членам товариства рівних умов для поглиблення знань (проведення наукових лекцій, заснування бібліотеки, а згодом читального залу, хімічної лабораторії), виданні часопису й наукових праць, наданні допомоги членам товариства в разі тимчасової або постійної втрати працездатності,

їхнім удовам і сиротам, а в надзвичайних випадках – і не членам товариства, крім того, старанним незаможним студентам фармацевтичного відділення університету виділяли кошти для завершення обов'язкового навчання, оплати екзаменаційних витрат, здійснювалося посередництво під час працевлаштування магістрів фармації та підаптекарів тощо [14].

Щодо території України, що перебували під протекторатом Російської імперії, треба відзначити Лікарський Статут, ухвалений за часів правління Олександра II. Цей документ вирізнявся доволі високим ступенем юридичної техніки та чималим обсягом урегульованих суспільних відносин, що виникали в галузі медицини та фармації. Лікарський Статут складався з трьох частин: Заклади лікарські, Медична поліція та гігієна, Судова медицина [15]. Безпосередньо фармацевтичній галузі присвячена глава VII частини першої – Про фармацевтів та вільні аптеки. У першому розділі цієї глави встановлено загальні вимоги до відкриття аптек – тільки з дозволу медичного департаменту Міністерства внутрішніх справ; наведено каральні заходи до порушників цієї вимоги. Так, крім закриття аптеки, була передбачена конфіскація всього майна в дохід місцевого приказу громадського піклування, грошовий штраф до 100 рублів. Встановлено кваліфікаційні вимоги до власників або осіб, уповноважених на управління аптекою. Зокрема, обов'язковими були наявність звання провізора або магістра фармації та вік не менше ніж 25 років. Для відкриття нових аптек у населених пунктах встановлено критерії за кількістю населення: для обох столиць – не менше ніж 12 тис., для губернських міст – не менше ніж 10 тис., для повітових – не менше ніж 5 тис. осіб. Для сільської місцевості критерій кількості населення не застосовували, за загальним правилом відкривати аптеки дозволяли, якщо відстань між ними була не менше ніж 15 верст.

Лікарський Статут – доволі прогресивний на той час документ, детально регулював відносини, що виникали під час обігу лікарських засобів. Так, зафіксовано порядок управління та загальні вимоги до облаштування аптек; питання реалізації та відпуску фармацевтичної продукції, повноваження контролювальних органів, а також правовий статус, зокрема відповідальність фармацевтичних працівників.

Після жовтневих подій 1917 р. усі наведені документи втратили чинність. Символічно, що першим документом, який регулював відносини щодо функціонування аптечних закладів новоствореної держави робітників і селян, став Декрет про націоналізацію аптек від 28 грудня 1918 р. Згідно з цим документом, усі аптеки з запасами ліків, лабораторіями, обіговими коштами проголошувались власністю РРФСР. Була передбачена відповідальність власників аптек та їхніх орендарів за приховування товару [16].

Висновки

1. Історико-правовий аналіз свідчить: питання належного забезпечення населення (або окремих його верств, зважаючи на умови на різних історичних етапах) завжди перебувало під пильною увагою держави.

2. Особливу увагу державні органи приділяли якості лікарських засобів і професійній підготовці фармацевтичних працівників.

3. Окремі законодавчі вимоги до функціонування аптечних закладів і здійснення фармацевтичної діяльності у правовому полі позначилися і на сучасному національному законодавстві.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження сучасного стану законодавчого забезпечення інституту юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері.

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 медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-4947-4998](https://orcid.org/0000-0003-4947-4998)

Information about author:

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Алексеев А. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. социальной медицины, общественного здоровья, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Памятники русского права. Вып. 1. Памятники права Киевского государства. X-XII вв. / сост. А. А. Зимин; под ред. С. В. Юшкова. Москва: Государственное издательство юридической литературы, 1952. С. 241-247.
- [2] Мирский М. Б. (2006). Медицина и хирургия Древней Руси. *Traditional Medicine and Materia Medica in Medieval Manuscripts*. Proceedings of the First International Conference, 12-14 June. Baku, 2006.
- [3] Куликов В. А. Роль аптекарского приказа в деле оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения Руси в XVII веке. *Вестник фармации*. 2014. № 1. С. 98-102.
- [4] Россия. Министерство иностранных дел. Московский главный архив. Московского Главного архива Иностранных дел, каталог делам и рукописям Аптекарского приказа и иным, относящимся к медицине, с XV столетия, составленный библиотекарем архива И. Ф. Токмаковым. Москва: Тип. М. П. Щелкина и К°, 1879. 28 с.
- [5] Мирский М. Б. Медицина России X-XX веков: очерки истории. Москва: РОССПЭН, 2005. 631 с.
- [6] Флоринский В. М. Протоколы заседаний Общества русских врачей в С.-Петербурге за 1877-1878 год. СПб., 1877. С. 107-115.
- [7] Стеценко С. Г., Пищита А. Н., Гончаров Н. Г. Очерки медицинского права. Монография. Москва: Центр. клинич. больница РАН, 2004. 169 с.
- [8] Леонтьев Д. А. Краткий исторический очерк аптечного дела в России. СПб., 1910. 84 с.
- [9] Худин К. С. Документы Аптекарского приказа в собрании Архива Санкт-Петербургского института истории (СПбИИ) РАН (1654-1655 гг.): по материалам «Коллекции московских актов» (к. 249) и «Коллекции Н. П. Лихачева» (к. 238). *Вестник РГГУ. Серия: «История. Филология. Культурология. Востоковедение»*. 2015. № 9. С. 90-96.
- [10] Тацій В. Я., Рогожин А. Й. Історія держави і права України: Академічний курс. У 2 т. Т. 1. Київ: Ін. Юре, 2000. С. 225-227.
- [11] Маринжа Л. Медицина середньовікової Галичини. *Здоров'я України*. 2011. № 6. С. 72.
- [12] Реутская Л. А. История организации инспектирования аптек в XVI-XIX веках на территории современной Беларуси. *Вестник фармации*. 2016. № 3. С. 6-13.
- [13] До 150-річчя заснування Галицького аптекарського товариства / Т. Г. Калинюк, С. В. Різничок, В. Й. Роговик, Т. О. Терещук. *Історія медичної науки, практики та освіти: збірка статей та тез наук.-практ. конф.*, 26-27 квітня 2018 р. м. Київ. Київ, 2018. С. 404-413.

- [14] Войно И. К. Сборник законов, правил, наставлений и распоряжений Правительства для врачей, фармацевтов, ветеринаров и прочих медицинских чинов: С указанием официальных изданий: в 3 ч.: а) Врачебные учреждения, б) Медицинская полиция и гигиена, в) Судебно-врачебная экспертиза / сост. врач И. К. Войно. Киев: Тип. Е. Я. Федорова, 1871.-VIII, 583 с.
- [15] Декрет Совета Народных Комиссаров о национализации аптек. Москва, Кремль, 28-го декабря 1918 г. Известия ЦИК. 01 января 1919 г. № 1.
- [16] Адамська І. Г. Радянська політика щодо фармацевтичного забезпечення населення УСРР в 1920-х рр. *Гілея*. 2015. Вип. 101. С. 43-48.

References

- [1] Yushkov, S. V. (Ed.). (1952). *Pamyatniki russkogo prava. Vyp. 1. Pamyatniki prava Kievskogo gosudarstva* [Monuments of Russian law. Issue 1. Monuments of the law of the Kiev state]. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo yuridicheskoi literatury. [in Russian].
- [2] Mirskii, M. B. (2006). Meditsina i khirurgiya Drevnei Rusi [Medicine and surgery in ancient Rus]. *Traditional Medicine and Materia Medica in Medieval Manuscripts*. Proceedings of the First International Conference 12-14 June. Baku. [in Russian].
- [3] Kulikov, V. A. (2014). Rol' Aptekarskogo prikaza v dele okazaniya meditsinskoy pomoshchi i lekarstvennogo obespecheniya Rusi v XVII veke [The role of pharmaceutical department in medical care and drug coverage of Russia in the 17th century]. *Vestnik farmatsii*, (1), 98-102. [in Russian].
- [4] The Moscow Main Archive of Foreign Affairs (1879). *Moskovskogo Glavnogo arkhiva Inostrannykh del, katalog delam i rukopisyam Aptekarskogo prikaza i inym, odnosyashchimsya k meditsine, s XV stoletiya, sostavlennyi bibliotekarem arkhiva I. F. Tokmakovym* [The catalog of cases and manuscripts of the Apothecary order and other related to medicine, since the 15th century, compiled by the librarian of the archive of I. F. Tokmakov]. Moscow: Type. M.P. Shchepkina and Co. [in Russian]. <https://www.priib.ru/item/428258>
- [5] Mirskii, M. B. (2005). *Meditsina Rossii X-XX vekov: ocherki istorii* [Medicine Russia X-XX centuries: essays on the history]. Moscow: ROSSPEN. [in Russian].
- [6] Florinskii, V. M. (1878). *Protokoly zasedanii Obshchestva russkikh vrachei v S.-Peterburge za 1877-1878 god* [Minutes of meetings of the Society of Russian Doctors in St. Petersburg for 1877-1878]. St. Petersburg. [in Russian].
- [7] Stetsenko, S. G., Pishchita, A. N., & Goncharov, N. G. (2004). *Ocherki meditsinskogo prava*. Monografiya [Essays on medical law]. Moscow: Tsentr. klinich. bol'nitsa RAN. [in Russian].
- [8] Leont'ev, D. A. (1910). *Kratkii istoricheskii ocherk aptechnogo dela v Rossii* [Brief historical sketch of the pharmacy business in Russia]. St. Petersburg. [in Russian].
- [9] Khudin, K. S. (2015). Dokumenty Aptekarskogo prikaza v sobranii Arkhiva Sankt-Peterburgskogo instituta istorii (SPbII) RAN (1654-1655 gg.): po materialam "Kolleksii moskovskikh aktov" (k. 249) i "Kolleksii N. P. Likhacheva" (k. 238) [Documents of the Pharmaceutical Order in the collection of the Archives of the St. Petersburg Institute of History (SPbII) of the Russian Academy of Sciences (1654-1655): based on materials from the "Collection of Moscow Acts" (K. 249) and "Collection of N. P. Likhachev" (K. 238)]. *Vestnik RGGU. Seriya: Istoriya. Filologiya. Kul'turologiya. Vostokovedenie*, (9), 90-96. [in Russian].
- [10] Tatsii, V. Ya., & Rohozhyn, A. Y. (2000). *Istoriia derzhavy i prava Ukrainy: Akademichnyi kurs* [History of State and Law of Ukraine: Academic Course] (Vol. 1, pp. 225-227). Kyiv: In. Yure. [in Ukrainian].
- [11] Marinzha, L. (2011). Meditsina srednevekovoy Galichiny [Medicine of medieval Galicia]. *Zdorovia Ukrainy*, (6), 72. [in Russian].
- [12] Reutskaya, L. A. (2016). Istoriya organizatsii inspektirovaniya aptek v XVI-XIX vekakh na territorii sovremennoi Belarusi [History of the organization of inspection of pharmacies in the 16th-19th centuries on the territory of modern Belarus]. *Vestnik farmatsii*, (3), 6-13. [in Russian].
- [13] Kalynyuk, T. G., Riznychok, S. V., Rogovyk, V. J., & Tereshhuk, T. O. (2018). Do 150-ricchia zasnuvannia Halytskoho aptekarskoho tovarystva [To the 150th anniversary of the founding of the Galician Pharmaceutical Society]. *History of medical science, practice and education. Collection of articles and abstracts of the scientific-practical conference* (pp. 404-413). Kyiv. [in Ukrainian].
- [14] Voino I. K. (1871). *Sbornik zakonov, pravil, nastavlenii i rasporyazhenii Pravitel'stva dlya vrachei, farmatsevtov, veterinarov i prochikh meditsinskikh chinov* [Collection of laws, rules, instructions and orders of the Government for doctors, pharmacists, veterinarians and other medical officials]. Kiev: Tip. E. Ya. Fedorova. [in Russian]. <https://www.priib.ru/item/442830>
- [15] The Council of People's Commissars. (1918, December 28). Dekret Soveta Narodnykh Komissarov o natsionalizatsii aptek [Decree on the nationalization of pharmacies]. *Izvestia of the All-Russian Central Executive Committee*, (1). [in Russian]. <http://docs.historyrussia.org/ru/nodes/152945-dekret-soveta-narodnykh-komissarov-o-natsionalizatsii-aptkek-moskva-kreml-28-go-dekabrya-1918-g>
- [16] Adamska, I. G. (2015). Radianska polityka shchodo farmatsevtichnoho zabezpechennia naselennia USRR v 1920-kh rr. [The Soviet policy towards pharmacy services in Ukrainian SSR in the 1920s]. *Hileia*, 101, 43-48. [in Ukrainian].



Аналіз ефективності нормативно-правових актів із питань фальсифікації лікарських засобів в Україні

С. О. Лебедь ^{ID}A,B,D,C, А. С. Немченко ^{ID}*A,C,E,F

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

Проблема фальсифікації лікарських засобів (ЛЗ) актуальна для всіх країн світу. Ефективність боротьби з поширенням фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ) у різних країнах різна, як і обсяги медичної продукції, яку підробляють. Будь-яка держава, котра прагне до забезпечення високоефективного контролю над обігом ЛЗ, має розв'язати проблему комплексно, передусім через ухвалення якісного національного законодавства, а органи виконавчої влади повинні не тільки звернути увагу на проблему боротьби з ФЛЗ, але й взяти в ній найактивнішу участь. Провідну роль мають відігравати правоохоронні органи. Необхідна узгоджена робота силових відомств із розслідування випадків фальсифікації ЛЗ і підпільних виробництв, а також контролювальних органів із виявлення такої продукції. Потрібна систематизація слідчої та судової практики з цього питання, створення єдиної системи обліку фактів виявлення ФЛЗ. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю систематичного моніторингу та аналізу нормативно-правових актів (НПА) щодо протидії обігу ФЛЗ для оцінювання їхньої ефективності та ухвалення уповноваженими органами відповідних заходів.

Мета роботи – аналіз законів і НПА з питань фальсифікації ЛЗ, що ухвалені в Україні після проголошення незалежності, та оцінювання їхньої ефективності в аспекті притягнення винних осіб до відповідальності за підроблення фармацевтичної продукції.

Матеріали та методи. Проаналізували наукові публікації з проблеми фальсифікації ліків, а також Закони України та НПА, ухвалені різними органами влади для боротьби з поширенням фальсифікованих ФЛЗ, звітність правоохоронних органів, Генеральної прокуратури, Державної судової адміністрації (ДСА) та судові рішення, внесені в Єдиний державний реєстр судових рішень за статтею 321-1 Кримінального кодексу (КК) України.

Результати. Проаналізували норми законодавства, що ухвалене протягом 1991–2020 рр., з питань фальсифікації ЛЗ, а також визначили проблеми та перспективи у процесі реалізації відповідних правових норм. Зі звітів правоохоронних органів, ДСА та Генпрокуратури встановили: жодна з засуджених за статтею 321-1 КК України особа після набрання чинності обвинувального вироку не перебувала в місцях позбавлення волі, всі особи були звільнені від відбування покарання. Є безліч інформаційних ресурсів, що подають різні форми статистики, але розібратися в них дуже складно. Велику кількість кримінальних проваджень розслідують протягом тривалого часу, а оскільки доступ до Єдиного реєстру досудових розслідувань закритий і дозволений тільки органам досудового розслідування та прокуратури, то переглянути інформацію про завершення досудового розслідування тих чи інших справ пересічні користувачі інформації не можуть.

Висновки. Незважаючи на великий масив НПА, ухвалених в Україні для запобігання поширення ФЛЗ, на суворість санкції статті 321-1 КК України, якою встановлена кримінальна відповідальність за фальсифікацію та обіг ФЛЗ, а також на важливість для здоров'я населення, питання фальсифікації ЛЗ, ефективність заходів боротьби з цим явищем доволі низька.

Ключові слова: фальсифікація ліків, нормативно-правові акти, ефективність, кримінальна відповідальність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 133–141

Analysis of the effectiveness of regulatory legal acts on counterfeiting of medicines in Ukraine

S. O. Lebed, A. S. Nemchenko

The problem of medicines counterfeiting is relevant for all countries of the world, without exception. At the same time, the effectiveness of combating the spread of counterfeit medicines (CM) in different countries, as well as the volume of counterfeited medical products, varies. Any state that aimed to ensure highly effective control over the circulation of medicines has to elaborate a comprehensive solution to this problem, primarily to adopt high-quality national legislation. The executive authorities should not only pay attention to neutralizing CM problem, but also take the most active part in this process. The primary role here should be played by law enforcement authorities. There

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226881>

UDC 615.014.47 (091)
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226881](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226881)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 133–141

Key words: drug contamination, legislation medical, effectiveness, criminal law.

*E-mail: asnemchenko@ukr.net

Received: 11.11.2020 // Revised: 27.11.2020 // Accepted: 01.12.2020

is a need for coordinated work by law enforcement authorities to investigate the cases of falsified medicines and clandestine production, as well as by regulatory bodies to identify such products. It is also necessary to systematize the investigative and judicial practice on this issue, create a unified system for recording the facts of identifying the counterfeit drugs. The need for systematic monitoring and analysis of regulatory legal acts regarding the counteraction to the circulation of the CM in order to assess their effectiveness, as well as the adoption of appropriate measures by the authorized bodies, determine the relevance of the study.

The aim of the work was to analyze the laws and regulations of CM adopted in Ukraine after the Declaration of Independence had been signed (1991), to assess their effectiveness in terms of bringing perpetrators to justice for pharmaceutical counterfeiting.

Materials and methods. Scientific publications on the problem of CM, as well as the Laws of Ukraine and legal acts adopted by various authorities to combat the spread of falsified medicines, reports of law enforcement agencies, the General Prosecutor's Office, the State Judicial Administration, court decisions included in the Unified State Register of Court Decisions (USRCD) under Article 321-1 of the Criminal Code of Ukraine. The analysis of the respective norms of the legislation adopted during 1991–2020 is carried out.

Results. Having analyzed the reports of law enforcement agencies, the State Statistical Office, and the Prosecutor General's Office, the authors established that none of the people who had been convicted under Article 321-1 of the Criminal Code of Ukraine, after the entry of the guilty verdict into force, was in places of deprivation of liberty. There are many information sources that provide various forms of statistics, but understanding them is quite a challenge. A large number of criminal proceedings have been investigated for a long time, and since the USRCD is inaccessible, and is available only for the pre-trial investigation bodies and the prosecutor's office, it is impossible for a private person to get information regarding the end of the pre-trial investigation in certain cases.

Conclusions. Despite the large quantity of regulatory legal acts adopted in Ukraine to prevent the spread of counterfeit medicines, the severity of the sanctions of Article 321-1 of the Criminal Code, which criminalizes the falsification and circulation of medicines, as well as the importance of medicines' counterfeiting for public health, the effectiveness of measures to combat this phenomenon is dramatically low.

Key words: drug contamination, legislation medical, effectiveness, criminal law.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 133–141

Анализ эффективности нормативно-правовых актов по вопросам фальсификации лекарственных средств в Украине

С. А. Лебедь, А. С. Немченко

Проблема фальсификации лекарственных средств актуальна для всех стран мира. Эффективность борьбы с распространением фальсифицированных лекарственных средств (ФЛС) в разных странах разная, как и объемы медицинской продукции, которую подделывают. Любое государство, которое стремится к обеспечению высокоэффективного контроля над оборотом лекарственных средств (ЛС), должно решать проблему комплексно, прежде всего за счет принятия качественного национального законодательства, а органы исполнительной власти должны не только обратить внимание на нейтрализацию проблемы ФЛС, но и принять в ней активное участие. Первостепенную роль должны играть правоохранительные органы. Необходима согласованная работа силовых ведомств по расследованию случаев фальсификации ЛС и подпольных производств, а также контролирующих органов по выявлению такой продукции. Также необходима систематизация следственной и судебной практики по этому вопросу, создание единой системы учета фактов выявления ФЛС. Актуальность исследования определяется необходимостью систематического мониторинга и анализа нормативно-правовых актов (НПА) относительно противодействия обращению ФЛС для оценки их эффективности, а также принятия уполномоченными органами соответствующих мер.

Цель работы – анализ законов и НПА по вопросам фальсификации ЛС, принятых в Украине после провозглашения независимости, и оценка их эффективности с точки зрения привлечения виновных лиц к ответственности за подделку фармацевтической продукции.

Материалы и методы. Проанализировали научные публикации по проблеме фальсификации лекарств, а также Законы Украины и НПА, принятые различными органами власти для борьбы с распространением фальсифицированных ФЛС, отчетность правоохранительных органов, Генеральной прокуратуры, Государственной судебной администрации (ГСА) и судебные решения, внесенные в Единый государственный реестр судебных решений по статье 321-1 Уголовного кодекса (УК) Украины.

Результаты. Проведен анализ норм законодательства, принятого в течение 1991–2020 гг., по фальсификации ЛС, а также определение проблем и перспектив в процессе реализации соответствующих правовых норм. Из отчетов правоохранительных органов, ГСА и Генпрокуратуры установлено, что ни одно лицо из осужденных по статье 321-1 УК Украины после вступления в силу обвинительного приговора не находилось в местах лишения свободы, все были освобождены от отбывания наказания. Существует множество информационных ресурсов, которые представляют различные формы статистики, однако разобраться в них очень трудно. Большое количество уголовных производств расследуют в течение длительного времени, а поскольку доступ к Единому реестру досудебных расследований закрыт и разрешен только органам досудебного расследования и прокуратуры, просмотреть информацию относительно окончания досудебного расследования по тем или иным делам рядовым пользователям информации не представляется возможным.

Выводы. Несмотря на большой массив НПА, принятых в Украине для предотвращения распространения ФЛС, на строгость санкции статьи 321-1 УК Украины, которой установлена уголовная ответственность за фальсификацию и оборот ФЛС, а также важность для здоровья населения, вопросы фальсификации ЛС, эффективность мер борьбы с этим явлением достаточно низкая.

Ключевые слова: фальсификация лекарств, медицинское законодательство, эффективность, уголовное право.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 133–141

Проблема фальсифікації лікарських засобів (ЛЗ) актуальна для всіх країн світу. Ефективність боротьби з поширенням фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ) у різних країнах різна, як і обсяги медичної продукції, яку підробляють. Будь-яка держава, котра прагне до забезпечення високоєфективного контролю над обігом ЛЗ, має розв'язати проблему комплексно, передусім через ухвалення якісного національного законодавства, а органи виконавчої влади повинні не тільки звернути увагу на проблему боротьби з ФЛЗ, але і взяти в ній найактивнішу участь. Провідну роль мають відігравати правоохоронні органи. Необхідна узгоджена робота силових відомств із розслідування випадків фальсифікації ЛЗ і підпільних виробництв, а також контролювальних органів із виявлення такої продукції. Потрібна систематизація слідчої та судової практики з цього питання, створення єдиної системи обліку фактів виявлення ФЛЗ.

Актуальність дослідження зумовлена необхідністю систематичного моніторингу та аналізу нормативно-правових актів (НПА) щодо протидії обігу ФЛЗ для оцінювання їхньої ефективності та ухвалення уповноваженими органами відповідних заходів.

Мета роботи

Аналіз законів і НПА з питань фальсифікації ЛЗ, що ухвалені в Україні після проголошення незалежності, та оцінювання їхньої ефективності в аспекті притягнення винних осіб до відповідальності за підробку фармацевтичної продукції.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували наукові публікації з проблеми фальсифікації ліків, а також Закони України та НПА, ухвалені різними органами влади для боротьби з поширенням фальсифікованих ФЛЗ, звітність правоохоронних органів, Генеральної прокуратури, Державної судової адміністрації (ДСА) та судові рішення, внесені в Єдиний державний реєстр судових рішень (ЄДРСР) за статтею 321-1 Кримінального кодексу (КК) України.

Результати

Термін «фальсифіковані лікарські засоби» в законодавстві України з'явився ще у 2001 р. при затвердженні наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 30.10.2001 р. № 436 «Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості ЛЗ під час оптової та роздрібно-торгівлі» [1]. Інструкція встановила, що ФЛЗ – лікарські засоби, що навмисно неправильно промарковані щодо ідентичності та назви виробника. Фальсифікованими можуть бути як оригінальні, так і відтворені препарати; вони можуть містити інгредієнти у відповідному або невідповідному складі й можуть бути без діючих речовин, з недостатньою їхньою кількістю або в підробленому упакуванні.

Після втрати чинності цього наказу на підставі наказу МОЗ України від 29.09.2014 р. № 677 [2] термін «фальсифіковані лікарські засоби» з оновленої інструкції зник, а

інструкція під час визначення цього поняття скеровує до положень Закону України «Про лікарські засоби», хоча водночас містить визначення понять «лікарські засоби сумнівної якості» та «неякісні лікарські засоби».

У Законі України «Про лікарські засоби» 123/96-ВР [3] визначення ФЛЗ з'явилося у 2011 р. на підставі Закону України № 3718-VI від 08.09.2011 р. [4]. Законом встановлено, що ФЛЗ – лікарський засіб, який умисно промаркований, неідентично (невідповідно) відомостям (одній або декільком із них) про ЛЗ із відповідною назвою, що включені в Державний реєстр ЛЗ України. Так само ЛЗ, умисно підроблений в інший спосіб, не відповідає відомостям (одній або декільком з них), зокрема про ЛЗ із відповідною назвою, що включені в Державний реєстр ЛЗ України. Хоча термін «фальсифіковані лікарські засоби» на рівні Закону визначено тільки у 2011 р., ще до цього ухвалили ряд НПА, якими впроваджувалися певні заходи щодо боротьби з розповсюдженням ФЛЗ.

Так, була ухвалена Програма боротьби з виробництвом і розповсюдженням ФЛЗ на 2003–2008 рр., затверджена постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) № 1075 від 17.07.2003 р. [5]. Програмою охоплено низку важливих питань, спрямованих на недопущення на внутрішній ринок недоброякісних і фальсифікованих ЛЗ. Вона була спрямована на посилення державного контролю за якістю ліків і боротьби з виробництвом, розповсюдженням ФЛЗ. На виконання цієї програми наказом МОЗ України від 04.09.2003 р. № 411 затверджено план заходів із чітким визначенням питань і виконавців, терміни щодо реалізації цих заходів [6]. У 2008 р. розпорядження КМУ від 10.09.2008 р. №1247-р [7] дію програми продовжено до 2014 р.

Наказом МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769 затверджено Концепцію розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. [8], якою передбачено розроблення заходів щодо недопущення реалізації фальсифікованих, неякісних і незареєстрованих ЛЗ для координування дій між правоохоронними органами, органами виконавчої влади; створення в Державній службі з лікарських засобів (Держлікслужбі) України відкритої системи інформування суб'єктів ринку, правоохоронних і контролювальних органів про виявлені фальсифікати; підтримка на належному рівні прозорості, відкритості інформації про наявність на ринку неякісних або фальсифікованих ЛЗ. На виконання цієї Концепції МОЗ України наказом № 459 від 30.05.2013 р. затверджено план заходів щодо виконання Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. [9]. План передбачав такі основні заходи:

– розширення співробітництва з міжнародними організаціями: ВООЗ, Міжнародною системою взаємодії фармацевтичних інспекцій (PIC/S), Європейською агенцією з ЛЗ (EMA), Європейським директором з контролю ЛЗ (EDQM), Міжнародною комісією з гармонізації щодо питань вивчення, виявлення, вилучення, запобігання поширенню фальсифікованих та субстандартних ЛЗ, стандартизації, сертифікації виробництва та дистрибуції ЛЗ,

Міжнародною інформаційною мережею з питань політики ціноутворення та реімбурсації ЛЗ;

- внесення зміни в низку законодавчих і нормативних актів;

- розроблення заходів щодо недопущення реалізації фальсифікованих, неякісних і незареєстрованих ЛЗ для координування дій між правоохоронними органами, органами виконавчої влади;

- удосконалення відкритої системи інформування суб'єктів ринку, правоохоронних і контролювальних органів про виявлені фальсифікати;

- удосконалення системи управління та контролю за якістю, безпекою та виробництвом ЛЗ на всіх рівнях.

Частина питань із плану заходів, як-от удосконалення відкритої системи інформування суб'єктів ринку, правоохоронних і контролювальних органів про виявлені фальсифікати, розроблення та реалізація комплексу заходів із захисту внутрішнього ринку від недобросовісної конкуренції, досі не впроваджена.

Наприкінці 2010 р. КМУ затверджено Угоду про співробітництво в боротьбі з обігом ФЛЗ [10], підписану урядами держав-учасниць СНД 14.11.2008 р. у м. Кишиневі (Постанова КМУ №1114 від 08.12.2010 р.) [11]. Угода передбачала:

- проведення погоджених заходів щодо боротьби з обігом ФЛЗ, зокрема проведення контрольованих поставок;

- гармонізації нормативних правових актів, що регулюють обіг ЛЗ, відповідно до міжнародних стандартів, у тому числі з рекомендаціями ВООЗ;

- обмін інформацією про способи приховування та маскування ФЛЗ, що застосовуються під час транспортування та збуту, а також про методи їх виявлення;

- розроблення методичних рекомендацій із контролю якості ЛЗ і виявлення ФЛЗ;

- розроблення методичних програм із підготовки й перепідготовки кадрів для роботи у сфері контролю якості ЛЗ і боротьби з обігом ФЛЗ;

- надання взаємної науково-технічної та консультативної допомоги з питань боротьби з обігом ФЛЗ;

- сприяння впровадженню сучасних технологій захисту, зокрема захисного маркування ЛЗ і методик їхнього використання, спрямованих на припинення обігу ФЛЗ;

- проведення науково-практичних конференцій, семінарів і симпозіумів з актуальних питань боротьби з обігом ФЛЗ.

Частина питань угоди, зокрема розроблення методичних рекомендацій із контролю якості ЛЗ і виявлення ФЛЗ, методичних програм із підготовки й перепідготовки кадрів для роботи у сфері контролю якості ЛЗ і боротьби з обігом ФЛЗ, не впроваджені. Враховуючи мінімізацію співпраці України з іншими країнами в рамках цієї організації від квітня 2014 р., угода фактично не працює.

У 2011 р. внесено ряд змін і доповнень у законодавство, що стосувалося ФЛЗ. Так, Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів» (№ 3718-VI від 08.09.2011 р.) [4] доповнено Кодекс України про адміністративні правопорушення статтею 44-2, що передбачала

адміністративну відповідальність за умисне виготовлення, придбання, перевезення, пересилання або зберігання з метою збуту або збут завідомо ФЛЗ, що вчинені в невеликих розмірах. Внесено зміни до КК України: змінено диспозицію статті 305, в яку додано відповідальність за контрабанду ФЛЗ, доповнено статтею 321-1, якою встановлена відповідальність за фальсифікацію ЛЗ або обіг ФЛЗ. Також цим законом внесено зміни до Закону України «Про лікарські засоби» 123/96-ВР, подано власне визначення на рівні Закону України, що таке ФЛЗ.

Законом України від 05.07.2012 р. №5065-VI [12] внесено зміни до названих статей Кодексу України про адміністративні правопорушення та КК України, посилено відповідальність за фальсифікацію або обіг ФЛЗ.

З 01.01.2016 р. набрала чинності Конвенція Ради Європи про підроблення медичної продукції й подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я [13], ратифікована Законом України від 07.06.2012 р. № 4908-VI [14]. Конвенція спрямована на досягнення загальної мети щодо боротьби зі злочинністю, яка включає підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я, зокрема шляхом закріплення нових злочинів і кримінальних санкцій, що стосуються цих злочинів.

За умовами дії Конвенції, кожна сторона вживає необхідних законодавчих та інших заходів для встановлення вимог до якості й безпечності медичної продукції, забезпечення безпечного розповсюдження медичної продукції, запобігання підробленню медичної продукції, активних речовин, ексципієнтів, частин, матеріалів, аксесуарів. Але чимала кількість положень Конвенції, зокрема до яких належать обтяжливі обставини, станом на кінець 2020 р. до КК України не внесена. Наприклад, не введено відповідальність за злочин, скоєний особами, які зловживали довірою, що надана їм як професіоналам, і за злочин, скоєний особами, які зловживали довірою, наданою їм як виробникам, а також постачальникам.

У грудні 2018 р. розпорядженням КМУ № 1106-р [15] затверджено План пріоритетних дій Уряду на 2019 р., в якому на МОЗ України та Держлікслужбу покладено обов'язок розробити та подати до КМУ законопроект про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби» щодо запровадження спеціального кодування кожного упакування ЛЗ, що мало на меті виробити дієвий механізм боротьби з фальсифікованою та контрафактною продукцією.

Розпорядженням КМУ від 03.04.2019 р. № 301-р схвалено Концепцію реалізації державної політики щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів [16]. Мета Концепції – визначення механізмів запобігання фальсифікації ЛЗ, встановлення строків упровадження ефективної системи запобігання фальсифікації ЛЗ для здійснення захисту прав споживачів на якісні та безпечні ліки. Основні механізми запобігання фальсифікації ЛЗ:

- поступове впровадження маркування контрольними (ідентифікаційними) знаками упакувань лікарських засобів згідно з переліком, що визначений МОЗ України;

- створення єдиної системи проведення моніторингу обігу ЛЗ;

– забезпечення перевірки кінцевим споживачем достовірності інформації про ЛЗ.

Для чіткої реалізації Концепції розпорядженням затверджено план заходів, визначено відповідальних за виконання завдань, встановлено строки виконання.

Уже в липні 2019 р. постановою КМУ № 653 [17], що набрала чинності 30.07.2019 р., затверджено Порядок запровадження пілотного проєкту щодо маркування контрольними (ідентифікаційними) знаками та проведення моніторингу обігу ЛЗ. Згідно з даними МОЗ України [18], необхідні зміни мають упроваджуватися протягом 2019–2023 рр. На першому етапі, що мав тривати до кінця 2020 р., запускався пілотний проєкт і мала оцінюватися його ефективність, також передбачалося впровадити електронну базу даних і автоматизовану систему проведення моніторингу обігу ЛЗ, повинні були проводитися консультації з виробниками ліків, споживачами. Другий і третій етапи (2021–2023 рр.) – поступове запровадження обов’язкового маркування ЛЗ і моніторинг їхнього обігу.

На виконання цієї постанови в жовтні 2019 р. МОЗ України затверджено перелік учасників пілотного проєкту щодо маркування контрольними (ідентифікаційними) знаками та проведення моніторингу обігу ЛЗ станом на 19 вересня 2019 р. (наказ МОЗ України № 2071 від 11.10.2019 р. [19]) і перелік ЛЗ, щодо яких запроваджується маркування контрольними (ідентифікаційними) знаками та проводиться моніторинг обігу ліків станом на 15 жовтня 2019 р. (наказ МОЗ України № 2194 від 30.10.2019 р. [20]).

Нині немає чіткої інформації щодо реалізації пілотного проєкту.

Аналізуючи НПА, ухвалені в Україні для боротьби з розповсюдженням та обігом ФЛЗ, встановили: законодавством не врегульовано низку питань, які суттєво допомогли в боротьбі з цим явищем, наприклад, відсутній порядок знищення списаного фармацевтичного обладнання; немає чітко визначених критеріїв оприлюднення інформації про виявлення ФЛЗ; не розроблено та не затверджено експрес-методи для виявлення фальсифікованих або сумнівних ЛЗ в аптеках, аптечних складах; відсутні окремі правила знищення саме фальсифікованої медичної продукції (включно з медичними виробами) тощо.

У листопаді 2019 р. істотно посилено кримінальну відповідальність за фальсифікацію ЛЗ або обіг ФЛЗ шляхом внесення змін до статті 321-1 КК України (Закон України 284-IX від 12.11.2019 р., який набрав чинності 28.11.2019 р.) [21].

Відповідно до статті 321-1 (фальсифікація ЛЗ або обіг ФЛЗ) КК України, виготовлення, придбання, перевезення, пересилання, зберігання для збуту або збут завідомо ФЛЗ карається позбавленням волі на строк від 5 до 8 років (до цього санкція за такі дії передбачала позбавлення волі на строк від 3 до 5 років). Ті самі дії, вчинені повторно або за попередньою змовою групою осіб, або у великих розмірах, або якщо вони спричинили тривалий розлад здоров’я особи, а також виробництво ФЛЗ, караються позбавленням волі на строк від 8 до 10 років (раніше – від 5 до 8 років) із позбавленням права обіймати певні посади

або займатися певною діяльністю на строк до 3 років із конфіскацією майна.

Крім того, закон посилює відповідальність службових осіб, діяльність яких безпосередньо пов’язана з обігом ліків. Так, розповсюдження завідомо ФЛЗ службовою особою шляхом зловживання службовим становищем, медичним або фармацевтичним працівником або за допомогою інформаційних систем, зокрема інтернету, карається позбавленням волі на строк від 8 до 10 років із позбавленням права обіймати певні посади, конфіскацією майна. Якщо дії, наведені у ч. 1, 2 ст. 321-1, спричинили смерть особи або інші тяжкі наслідки, були вчинені в особливо великих розмірах, передбачене позбавлення волі на строк від 10 до 15 років або довічне позбавлення волі з конфіскацією майна (до цього санкція за такі дії передбачала позбавлення волі на строк від 8 до 10 років або довічне позбавлення волі з конфіскацією майна).

Отже, вперше відповідальність за фальсифікацію ЛЗ в Україні введена у 2011 р., коли КК України доповнили статтею 321-1 (Закон України № 3718-VI від 08.09.2011 р.), після чого до ст. 321-1 двічі вносилися зміни (Закони України № 5065-VI від 05.07.2012 р. та № 1019-VIII від 18.02.2016 р.).

Українські вчені досліджували кримінальну відповідальність за фальсифікацію ЛЗ: І. А. Коваленко [22], А. О. Байда [23], О. Б. Панькевич, Б. П. Громовик [24], О. Г. Гук [25], О. О. Молодожнова, І. В. Бушуєва [26] та інші. Але питання належного обліку та правдивої статистики кримінальних проваджень із цих питань, результатів досудових розслідувань за ст. 321-1 досліджували вкрай мало. Враховуючи, що в Україні постійно триває дискусія щодо реальних обсягів ринку фальсифікованих ЛЗ, автори взяли за мету дослідити стан справ щодо кількості порушених кримінальних проваджень за ст. 321-1 КК України та результатів досудового розслідування у вигляді вироків, закритих проваджень, зробити аналіз джерел отримання такої інформації, виявити розбіжності та зробити висновки про зручність користування такою інформацією.

Статистичні дані про зареєстровані кримінальні правопорушення та результати їхнього досудового розслідування публікують на офіційному сайті Генеральної прокуратури України [27,28] за формою № 1 «Єдиний звіт про кримінальні правопорушення». У таблиці 1 наведені узагальнені дані за 2013–2020 рр. Аналіз динаміки кримінальних правопорушень, щодо яких на кінець звітного періоду рішення про завершення або зупинення не ухвалено, свідчить про доволі велику питому вагу відносно загальної кількості облікованих правопорушень, а саме від 39,3 % (2013 р.) до 97,5 % (2018 р.), що вказує на низьку ефективність розгляду справ. Це підтверджує низький рівень правопорушень, за якими особам вручено повідомлення про підозру – від 5,0 % (2018 р.) до 23,8 % (2015 р.), винятком є 2013 р. – 60,7 %.

Звіт складається органами прокуратури щомісячно нарастаючим підсумком загалом у державі та регіоні. Звітність формується на підставі відомостей, що внесені до ЄРДР, керівниками прокуратур та органів досудового розслідування, прокурорами, слідчими, дізнавачами органів поліції,

Таблиця 1. Узагальнені дані про кримінальні правопорушення за ст. 321-1 (2013–2020 рр.)

Стаття 321-1 КК України – Фальсифікація лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів									
Період	Обліковано кримінальних правопорушень у звітному періоді	Кримінальні правопорушення, в яких особам вручено повідомлення про підозру	Кримінальні правопорушення у провадженні, досудове розслідування в яких зупинено відповідно до ст. 280 КПК України		Кримінальні правопорушення, за якими провадження направлені до суду		Кримінальні правопорушення, в яких провадження закрито		Кримінальні правопорушення, в яких на кінець звітного періоду рішення не ухвалено (про завершення або зупинення)
			у зв'язку з захворюванням підозрюваного	коли місце перебування підозрюваного не відоме	з обвинувальним актом	вчинені групою осіб	Загалом	у т. ч. за ч. 1 пп. 1, 2, 4, 6, 9-1 ст. 284 КПК України	
2013 рік	28	17	0	0	17	14	26	26	11
2014 рік	17	4	1	0	3	1	8	8	13
2015 рік	21	5	0	0	5	4	13	13	16
2016 рік	27	5	0	0	3	1	8	8	24
2017 рік	23	3	0	0	3	1	9	9	20
2018 рік	40	2	0	0	1	0	7	7	39
2019 рік	29	2	0	0	2	2	6	6	27
9 місяців 2020 року	22	3	0	1	2	0	3	3	19

безпеки, органів, що здійснюють контроль за додержанням податкового законодавства, детективами Державного бюро розслідувань.

Аналогічні звіти можна переглянути також на порталі відкритих даних [29], однак тільки за останні 3 роки. На сайті також є статистичні відомості за кожною з областей.

З 2014 р. запрацював Єдиний державний вебпортал відкритих даних, який створений на вимогу Закону України «Про доступ до публічної інформації». Незважаючи на величезний обсяг даних, що можна переглянути на цьому порталі, вони повністю дублюють статистичну інформацію, яка оприлюднюється Генеральною прокуратурою України.

На офіційному сайті ДСА [30] у розділі Інше можна ознайомитися зі звітом про осіб, які притягнуті до кримінальної відповідальності, та види кримінального покарання (за формою 6). Дані формуються за інформацією, що надана місцевими загальними судами. Однак є нюанс, що в разі вчинення декількох злочинів статистичний облік ведеться за статтею, санкція якої передбачає більш суворе покарання; це ускладнює вибірку необхідної інформації.

Також на сайті Судової влади України в розділі Судова статистика [31] є статистичні дані про склад засуджених (форма № 7). Окремо на цьому сайті в розділі Справи – Стан розгляду справ [32] можна переглянути за номером справи інформацію щодо стадій розгляду судових справ. Для ознайомлення з текстом судового рішення сайт переадресує на ЄДРСР [33], ведення якого забезпечує ДСА за даними, які вносяться судами загальної юрисдикції.

Реєстр дає можливість здійснювати пошук судових рішень за реквізитами: 1) найменуванням суду, що ухвалив (постановив) судове рішення; 2) кодом суду згідно з довідником статистичних кодів, затвердженим ДСА; 3) прізвищем та ініціалами судді (суддів), який ухвалив

(постановив) судове рішення; 4) датою ухвалення (постановлення) судового рішення; 5) формою судочинства (кримінальне, цивільне, господарське, адміністративне, про адміністративні правопорушення); 6) формою судового рішення (вирок, рішення, постанова, наказ, ухвала, окрема ухвала суду й окремі думки суддів щодо цих рішень); 7) єдиним унікальним номером справи, в якій прийнято рішення; 8) найменуванням сторін судового процесу з урахуванням режиму доступу до судових рішень; 9) статусом сторін судового процесу (фізична особа, юридична особа, державний орган, підприємство, установа, організація тощо); 10) категорією справи; 11) за контекстом.

Здійснюючи пошук за контекстом, а саме за параметрами ст. 321-1 КК України, в ЄДРСР за період з 2013 до жовтня 2020 р., виявили, що наявна інформація про 28 ухвалених вироків за статтею 321-1 КК України (табл. 2). За даними звіту ДСА про осіб, які притягнуті до кримінальної відповідальності, та види кримінального покарання, у 2013–2016 рр. відкрито провадження та винесені вироків за ч. 3 ст. 321-1 КК України. Але за ЄДРСР жодного вироків за цей період не внесено до бази (табл. 2), хоча інформація щодо вироків за ч. 1 та 2 ст. 321-1 КК України за цей проміжок часу доступна в ЄДРСР. Також є розбіжності в інформації щодо перебігу розгляду справ, що надаються у вільному доступі на ресурсі ЄДРСР і на сайті ДСА в розділі Стан розгляду справ. На останньому ресурсі містяться не всі відомості. Тобто дуже складно, навіть маючи багато ресурсів, знайти остаточний вирок або рішення у справі, встановити кінцевий результат. Варто звернути увагу: за даними ЄДРСР від 2016 р. до жовтня 2020 р. включно, за фактом вчинення кримінальних правопорушень, передбачених ч. 3 ст. 321-1 КК України, в ЄДРСР зареєстровано 6 проваджень.

Таблиця 2. Аналіз даних щодо ухвалених вироків за статтею 321-1 КК України за даними Єдиного державного реєстру судових рішень за період від 2013 до жовтня 2020 р.

Рік	Статті та частини КК України	Кількість вироків	Кількість засуджених осіб	Покарання			Кількість засуджених осіб, до яких застосовано додаткові види покарання		Кількість засуджених осіб, яких звільнено від покарання з випробуванням	Кількість виправданих осіб
				штраф (у порядку ст. 69 КК України)	від 3 до 5 років включно	від 5 до 10 років включно	конфіскація фальсифікованих ЛЗ	конфіскація майна		
2013	321-1 ч. 1	1	1		1		1		1	
	321-1 ч. 2	5	7		7		7	6	7	
2014	321-1 ч. 1	2	2		2		2		2	
	321-1 ч. 2	1	1		1		1		1	
2015	321-1 ч. 2	6	8		8		5		8	1
2016	321-1 ч. 1	3	3		3				3	
	321-1 ч. 2	2	2			2*	1	2		
2017	321-1 ч. 1	2	2		2				2	
	321-1 ч. 2	1	1		1				1	
2018**	321-1 ч. 1	1								4
2019	321-1 ч. 2	2	3		3			3	3	
2020	321-1 ч. 1	1	1		1				1	
	321-1 ч. 2	1	4	4				4		

*: засудженим на підставі ч. 5 ст. 72 КК України у строк відбування покарання зараховано час перебування під вартою; **: 2018 рік – застосовано Закон України «Про амністію у 2016 році» [<http://reyestr.court.gov.ua/Review/73720390#>]

За провадженнями № 12016160000000665 від 28.10.2016 р., № 42017160000001330 від 03.10.2017 р., № 1201800000000134 від 06.03.2018 р., № 42018040000001014 від 21.08.2018 р., № 42018000000002080 від 23.08.2018 р., № 12019110000000048 від 29.01.2019 р. досі органами досудового слідства будь-якій особі не повідомлено про підозру та не висунуто обвинувачення. Оскільки доступ до ЄРДР закритий і дозволений тільки органам досудового розслідування та прокуратури з отриманням відповідних електронних ключів доступу, переглянути інформацію щодо завершення досудового розслідування в тих чи інших справах пересічні користувачі не можуть.

Тобто, незважаючи на суворість санкції статті 321-1 КК України та важливість для здоров'я населення, питання фальсифікації ЛЗ, ефективність призначених за статтею покарань є незначною. За опублікованими звітами, жодна з засуджених за цей злочин особа після набрання чинності обвинувального вироку не перебувала в місцях позбавлення волі, всі особи звільнені від відбування покарання з випробуванням або в період відбування покарання зараховано час перебування під вартою [34].

Також статистичну звітність, згідно з Законом України «Про державну статистику», здійснює Державна служба статистики України [34]. Але на сайті цієї установи на сторінці Статистична інформація (розділ Демографічна та соціальна статистика) міститься посилання на сторінку Правосуддя та злочинність, де розміщена інформація (станом на жовтень 2020 р.) про правопорушення, скоєні в 1990–2017 рр. [35]. Тобто інформація чомусь не онов-

люється (відсутні дані за 2018–2019 рр.) і містить тільки дані щодо загальної кількості вчинених правопорушень. Натомість на сайті є посилання на Єдиний державний вебпортал відкритих даних.

Незважаючи на те, що є безліч доступних інформаційних ресурсів, що подають різні форми статистики, розібратися в них дуже складно. Кожен сайт має посилання та дублювання на вже створені іншим органом статистичні дані, що ще більше ускладнює пошуки. Окремі дані взагалі не наведені повністю або мають обмежений доступ.

Висновки

1. Незважаючи на великий масив НПА, що ухвалені в Україні для запобігання поширення ФЛЗ, на суворість санкції статті 321-1 КК України, якою встановлена кримінальна відповідальність за фальсифікацію та обіг ФЛЗ, а також на важливість для здоров'я населення, питання фальсифікації ЛЗ, ефективність заходів щодо боротьби з цим явищем доволі низька.

2. Частина питань із плану заходів, що ухвалені на виконання Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України, котрі стосуються боротьби з обігом ФЛЗ, досі не впроваджена.

3. Законодавством не врегульовано низку питань, які суттєво допомогли б у боротьбі з цим явищем. Жодна з засуджених за цей злочин особа після набрання чинності обвинувального вироку не перебувала в місцях позбавлення волі, всі вони звільнені від відбування покарання з

випробуванням або в період відбування покарання зараховано час перебування під вартою.

4. Велику кількість кримінальних проваджень розслідують протягом тривалого часу, переглянути інформацію щодо завершення досудового розслідування з тих чи інших справ пересічні користувачі інформації не можуть.

5. Уперше досліджено стан нормативно-правової бази з питань боротьби з фальсифікацією ЛЗ в Україні з погляду ефективності її застосування, а також виявлені проблеми, які виникають у процесі реалізації правових норм, що передбачають відповідальність за злочинну діяльність, пов'язану з фальсифікацією ліків.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Лебедь С. О., аспірант, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, заслужений працівник фармації України.

ORCID ID: [0000-0002-4368-2123](https://orcid.org/0000-0002-4368-2123)

Немченко А. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації та економіки фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0003-1601-8881](https://orcid.org/0000-0003-1601-8881)

Information about authors:

Lebed S. O., Postgraduate student, Honored Worker of Pharmacy of Ukraine, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Nemchenko A. S., Dr.hab., Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Лебедь С. А., аспирант, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, заслуженный работник фармации Украины.

Немченко А. С., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Список літератури

- [1] Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі : наказ МОЗ України №436 від 30.10.2001 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0107-02#Text>
- [2] Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі : наказ МОЗ України №677 від 29.09.2014 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14#Text>
- [3] Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text>
- [4] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів : Закон України від 08.09.2011 р. № 3718-VI. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/3718-17#Text>
- [5] Про затвердження Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003-2008 рр. : постанова КМУ №1075 від 17.07.2003 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1075-2003-п#Text>
- [6] Про забезпечення виконання Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003-2008 рр. : наказ МОЗ України №411 від 04.09.2003 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0411282-03#Text>
- [7] Про затвердження плану заходів щодо удосконалення державного контролю за обігом лікарських засобів і виробів медичного призначення : розпорядження КМУ №1247-р від 10.09.2008 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1247-2008-р#Text>
- [8] Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки : наказ МОЗ України № 769 від 13.09.2010 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10#n358>
- [9] Про затвердження Плану заходів щодо виконання Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки : наказ МОЗ України №459 від 30.05.2013 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0459282-13#Text>

- [10] Угода про співробітництво в боротьбі з обігом фальсифікованих лікарських засобів : міжнародний документ від 14.11.2008 р. URL : https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/997_i81#Text
- [11] Про затвердження Угоди про співробітництво в боротьбі з обігом фальсифікованих лікарських засобів : постанова КМУ № 1114 від 8.12.2010 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/1114-2010-п#Text>
- [12] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо посилення відповідальності за фальсифікацію або обіг фальсифікованих лікарських засобів : Закон України від 05.07.2012 р. №5065-VI. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/5065-17#Text>
- [13] Конвенція Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я : міжнародний документ від 28.10.2011 р. URL : https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_a91#n2
- [14] Про ратифікацію Конвенції Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я : Закон України від 07.06.2012 р. № 4908-VI. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4908-17#n2>
- [15] Про затвердження плану пріоритетних дій Уряду на 2019 рік : розпорядження КМУ №1106-р від 18.12.2018 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1106-2018-р#Text>
- [16] Про схвалення Концепції реалізації державної політики щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів та затвердження плану заходів з її реалізації : розпорядження КМУ №301-р від 3.04.2019 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/301-2019-р#Text>
- [17] Про запровадження пілотного проекту щодо маркування контрольними (ідентифікаційними) знаками та проведення моніторингу обігу лікарських засобів : постанова КМУ №653 від 24.07.2019 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/653-2019-п#Text>
- [18] «НІ» підробленим лікам: Пацієнти зможуть перевіряти оригінальність ліків через мобільний додаток. URL : <https://moz.gov.ua/article/news/ni-pidroblenim-likam-pacienti-zmozhut-perevirjati-originalnist-likiv-cherez-mobilnij-dodatok>
- [19] Про затвердження переліку учасників пілотного проекту щодо маркування контрольними (ідентифікаційними) знаками та проведення моніторингу обігу лікарських засобів, станом на 19.09.2019 р. : наказ МОЗ України № 2071 від 11.10.2019 р. URL : https://moz.gov.ua/uploads/2/14580-dn_20191011_2071.pdf
- [20] Про затвердження переліку лікарських засобів, стосовно яких запроваджується маркування контрольними (ідентифікаційними) знаками та проводиться моніторинг обігу, станом на 15.10.2019 р. : Наказ МОЗ України № 2194 від 30.10.2019 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2194282-19#Text>
- [21] Про внесення змін до статті 321-1 Кримінального кодексу України щодо посилення відповідальності за фальсифікацію лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів : Закон України від 12.11.2019 р. № 284-IX. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/284-20#Text>
- [22] Коваленко І. А. Фальсифікація та обіг фальсифікованих лікарських засобів: кримінально-правове дослідження : монографія. За наук. ред. Є. Л. Стрельцова. Одеса : Гельветика, 2018. 232 с.
- [23] Байда А. О. Проблеми кримінальної відповідальності за незаконну фармацевтичну діяльність. *Право і суспільство*. 2012. № 3. С. 166-170.
- [24] Панькевич О. Б., Громовик Б. П. Аналіз судово-фармацевтичної практики щодо фальсифікації лікарських засобів та обігу фальсифікованих лікарських засобів. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. № 2(2). С. 20-24.
- [25] Гук О. Г. Криміналістичні аспекти розслідування фальсифікації лікарських засобів та обігу фальсифікованих лікарських засобів у сучасних умовах адаптації українського законодавства до норм Європейського Союзу. *Криміналістичний вісник*. 2014. № 2. С. 60-64.
- [26] Молодожоннова О. О. Науково-методичне обґрунтування професійної відповідальності фармацевтичних працівників в умовах впровадження належних практик : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2017. 235 с.
- [27] Офіс генерального прокурора. URL : https://www.gp.gov.ua/ua/stat_n_st#dir_id=110122&libid=100820&c=edit&c=fo#
- [28] Інформація про зареєстровані кримінальні правопорушення та результати їх досудового розслідування. URL : <https://data.gov.ua/dataset/8b9b1677-2407-454a-bfa7-76eb638c0ea1>
- [29] Єдиний Контакт-центр судової влади України. URL : <https://dsa.court.gov.ua/dsa/inshe/oddata/>
- [30] Судова статистика. URL : https://court.gov.ua/inshe/sudova_statystyka/
- [31] Інформація щодо стадій розгляду судових справ, змінених після 28.05.2015 р., та звітів про автоматизований розподіл, доступних з 01.09.2015 р. URL : <https://court.gov.ua/fair/>
- [32] Єдиний державний реєстр судових рішень. URL : <http://reyestr.court.gov.ua/>
- [33] Кримінальні справи (до 01.01.2019). Злочини у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів та інші злочини проти здоров'я населення; Фальсифікація лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів. *Єдиний державний реєстр судових рішень* : [офіц. сайт]. URL : <https://reyestr.court.gov.ua/Review/61819984>
- [34] Державна служба статистики України. URL : <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- [35] Правопорушення. *Державна служба статистики України* : [офіц. сайт]. URL : http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2005/pp_nk/pp_u/90-2002.html

References

- [1] Ministry of Health of Ukraine. (2014, December 16). *Pro zatverdzhennia Instruktzii pro poriadok kontroliu yakosti likarskykh zasobiv pid chas optovoi ta rozdrubnoi torhivli*. Nakaz MOZ Ukrainy No. 436 vid 30.10.2001 [On approval of

- the Instruction on the procedure for quality control of medicines during wholesale and retail trade (No. 436)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0107-02#Text>
- [2] Ministry of Health of Ukraine. (2020, December 1). *Pro zatverdzhennia Poriadku kontroliu yakosti likarskykh zasobiv pid chas optovoi ta rozdribnoi torhivli* [On approval of the Procedure for quality control of medicines during wholesale and retail trade (No. 677)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14#Text>
 - [3] Verkhovna Rada of Ukraine. (2021, January 31). *Pro likarski zasoby*. Zakon Ukrainy vid 04.04.1996 No. 123/96-VR [On Medicinal Products (No. 123/96-VR)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-bp#Text>
 - [4] Verkhovna Rada of Ukraine. (2012, November 19). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo zapobihannia falsyfikatsii likarskykh zasobiv*. Zakon Ukrainy vid 08.09.2011 No. 3718-VI [On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine Regarding Preventing Falsification of Medicines (No. 3718-VI)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/3718-17#Text>
 - [5] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2003, July 17). *Pro zatverdzhennia Prohramy borotby z vyrobnytstvom ta rozpovsiudzhenniam falsyfikovanykh likarskykh zasobiv na 2003-2008 rr.* Postanova KМУ No. 1075 vid 17.07.2003 [On approval of the Program to combat the production and distribution of counterfeit medicines for 2003-2008 (No. 1075)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1075-2003-n#Text>
 - [6] Ministry of Health of Ukraine. (2003, September 4). *Pro zabezpechennia vykonannia Prohramy borotby z vyrobnytstvom ta rozpovsiudzhenniam falsyfikovanykh likarskykh zasobiv na 2003-2008 rr.* Nakaz MOZ Ukrainy No. 411 vid 04.09.2003 [On ensuring the implementation of the Program for Combating the Production and Distribution of Counterfeit Medicines for 2003-2008 (No. 411)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0411282-03#Text>
 - [7] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2008, September 10). *Pro zatverdzhennia planu zakhodiv shchodo udoskonalennia derzhavnogo kontroliu za obihom likarskykh zasobiv i vyrobiv medychnoho pryznachennia*. Rozporiadzhennia KМУ No. 1247-r vid 10.09.2008 [On approval of the action plan to improve state control over the circulation of medicines and medical devices (No. 1247-r)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1247-2008-p#Text>
 - [8] Ministry of Health of Ukraine. (2013, September 30). *Pro zatverdzhennia Kontseptsii rozvytku farmatsevtynohoho sektoru haluzi okhorony zdorovia Ukrainy na 2011-2020 roky*. Nakaz MOZ Ukrainy No. 769 vid 13.09.2010 [On approval of the Concept of development of the pharmaceutical sector of the healthcare sector of Ukraine for 2011-2020 (No. 769)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10#n358>
 - [9] Ministry of Health of Ukraine. (2013, May 30). *Pro zatverdzhennia Planu zakhodiv shchodo vykonannia Kontseptsii rozvytku farmatsevtynohoho sektoru haluzi okhorony zdorovia Ukrainy na 2011-2020 roky*. Nakaz MOZ Ukrainy No. 459 vid 30.05.2013 [On approval of the Action Plan for the implementation of the Concept of development of the pharmaceutical sector of the healthcare sector of Ukraine for 2011-2020 (No. 459)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0459282-13#Text>
 - [10] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2010, December 8). *Uhoda pro spivrobotnytstvo v borotbi z obihom falsyfikovanykh likarskykh zasobiv vid 08.12.2010* [Agreement on cooperation in combating the circulation of counterfeit medicines]. https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/997_81#Text
 - [11] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2010, December 8). *Pro zatverdzhennia Uhody pro spivrobotnytstvo v borotbi z obihom falsyfikovanykh likarskykh zasobiv* No. 1114 vid 8.12.2010 [On approval of the Agreement on cooperation in combating the circulation of counterfeit medicines (No. 1114)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/1114-2010-n#Text>
 - [12] Verkhovna Rada of Ukraine. (2012, November 19). *Pro vnesennia zmin do deiakyykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo posylennia vidpovidalnosti za falsyfikatsiiu abo obih falsyfikovanykh likarskykh zasobiv*. Zakon Ukrainy vid 05.07.2012 No. 5065-VI [On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine Concerning Strengthening Liability for Counterfeiting or Circulation of Counterfeit Medicines (No. 5065-VI)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/5065-17#Text>
 - [13] Verkhovna Rada of Ukraine. (2012, June 7). *Konventsia Rady Yevropy pro pidroblennia medychnoi produktsii ta podobni zlochyny, shcho zahrozhuut okhoroni zdorovia vid 07.06.2012* [Council of Europe Convention on Counterfeiting of Medical Devices and Similar Crimes Threatening Health]. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_a91#n2
 - [14] Verkhovna Rada of Ukraine. (2012, June 7). *Pro ratyfikatsiiu Konventsii Rady Yevropy pro pidroblennia medychnoi produktsii ta podobni zlochyny, shcho zahrozhuut okhoroni zdorovia*. Zakon Ukrainy vid 07.06.2012 No. 4908-VI [On Ratification of the Council of Europe Convention on the Counterfeiting of Medical Products and Similar Crimes Involving Threats to Public Health (No. 4908-VI)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4908-17#n2>
 - [15] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, December 18). *Pro zatverdzhennia planu pryoritetnykh dii Uriadu na 2019 rik* vid 18.12.2018 No. 1106-r [On approval of the plan of priority actions of the Government for 2019 (No. 1106-r)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1106-2018-p#Text>
 - [16] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019, April 3). *Pro skhvalennia Kontseptsii realizatsii derzhavnoi polityky shchodo zapobihannia falsyfikatsii likarskykh zasobiv ta zatverdzhennia planu zakhodiv z yii realizatsii* vid 3.04.2019 No. 301-r [On approval of the Concept of implementation of the state policy on prevention of falsification of medicines and approval of the plan of measures for its implementation (No. 301-r)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/301-2019-p#Text>
 - [17] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019, July 24). *Pro zaprovadzhennia pilotnoho proektu shchodo markuvannia kontrolnymy (identyfikatsiynymy) znakamy ta provedennia monitoringu obihu likarskykh zasobiv*. Postanova KМУ No. 653 vid 24.07.2019 [On the introduction of a pilot project on labeling with control (identification) signs and monitoring the circulation of medicines (No. 653)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/653-2019-n#Text>
 - [18] Ministry of Health of Ukraine. (2019, July 24). *"NI" pidroblenym likam: Patsienty zmozhut pereviriti aryhinalnist likiv cherez mobilnyi dodatok "NO"* to counterfeit medicines: Patients will be able to check the originality of medicines through a mobile application. [in Ukrainian]. <https://moz.gov.ua/article/news/ni-pidroblen-im-likam-pacienti-zmozhut-perevirjati-originalnist-likiv-cherez-mobilnij-dodatok>
 - [19] Ministry of Health of Ukraine. (2019, October 11). *Pro zatverdzhennia perelliku uchasnykiv pilotnoho proektu shchodo markuvannia kontrolnymy (identyfikatsiynymy) znakamy ta provedennia monitoringu obihu likarskykh zasobiv*. Nakaz MOZ Ukrainy No 2071 vid 11.10.2019 [On approval of the list of participants of the pilot project on labeling with control (identification) signs and monitoring of the circulation of medicines (No 2071)]. https://moz.gov.ua/uploads/2/14580-dn_20191011_2071.pdf
 - [20] Ministry of Health of Ukraine. (2019, October 15). *Pro zatverdzhennia perelliku likarskykh zasobiv, stosovno yakyykh zaprovadzhuetsia markuvannia kontrolnymy (identyfikatsiynymy) znakamy ta provodytsia monitoringu obihu, stanom na 15.10.2019 No. 2194* [On approval of the list of medicinal products in respect of which labeling with control (identification) marks is introduced and circulation monitoring (No. 2194)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2194282-19#Text>
 - [21] Verkhovna Rada of Ukraine. (2019, November 12). *Pro vnesennia zmin do statii 321-1 Kryminalnogo kodeksu Ukrainy shchodo posylennia vidpovidalnosti za falsyfikatsiiu likarskykh zasobiv abo obih falsyfikovanykh likarskykh zasobiv*. Zakon Ukrainy vid 12.11.2019 No. 284-IX [On Amendments to Article 321-1 of the Criminal Code of Ukraine on Strengthening Liability for Counterfeiting of Medicinal Products or Circulation of Counterfeit Medicinal Products (No. 284-IX)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/284-20#Text>
 - [22] Kovalenko I. A. (2018). *Falsyfikatsiia ta obih falsyfikovanykh likarskykh zasobiv: kryminalno-pravove doslidzhennia* [Falsification and circulation of falsified drugs: criminal law research]. Odesa: Helvetyka. [in Ukrainian].
 - [23] Baida, A. O. (2012). *Problemy kryminalnoi vidpovidalnosti za nezakonnu farmatsevtichnu dialnist [Problems of criminal liability for illegal pharmaceutical activities]*. *Pravo i suspilstvo*, (3), 166-170. [in Ukrainian].
 - [24] Pankevych, O. B., & Hromovych, B. P. (2016). *Analiz sudovo-farmatsevtichnoi praktyky shchodo falsyfikatsii likarskykh zasobiv ta obihu falsyfikovanykh likarskykh zasobiv* [Analysis of forensic pharmaceutical practice on falsification of medicines and circulation of falsified medicines]. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (2), 20-24. [in Ukrainian].
 - [25] Huk, O. H. (2014). *Kryminalistychni aspekty rozsliduvannia falsyfikatsii likarskykh zasobiv ta obihu falsyfikovanykh likarskykh zasobiv u suchasnykh umovakh adaptatsii ukrainskoho zakonodavstva do norm Yevropeiskoho Soiuzu* [Forensic aspects of investigation of falsification of medicines and circulation of falsified medicines in modern conditions of adaptation of the Ukrainian legislation to the norms of the European Union]. *Kryminalistychnyi visnyk*, (2), 60-64. [in Ukrainian].
 - [26] Molodozhonova O. O. (2017). *Naukovo-metodychne obgruntuvannia profesiinoi vidpovidalnosti farmatsevtichnykh pratsivnykiv v umovakh vprovadzhennia nalezhnykh praktyk* (Dis. kand. farm. nauk) [The scientific and methodical basis of pharmaceutical workers' professional liability under the conditions of appropriate practice implementation (PhD Dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University. [in Ukrainian].
 - [27] *Ofis heneralnogo prokurora* [Office of the Attorney General]. [in Ukrainian]. https://www.gov.ua/ua/stat_n_st?dir_id=110122&libid=100820&c=ed-it&c=#
 - [28] Open data portal. (n.d.) *Informatsiia pro zareiestrovani kryminalni pravoporushennia ta rezultaty yikh dosudovoho rozsliduvannia* [Information on registered criminal offenses and the results of their pre-trial investigation]. [in Ukrainian]. <https://data.gov.ua/dataset/8b9b1677-2407-454a-bfa7-76eb638c0ea1>
 - [29] *Derzhavna sudova administratsiia Ukrainy* [State Judicial Administration of Ukraine]. [in Ukrainian]. <https://dsa.court.gov.ua/dsa/inshe/oddada/>
 - [30] *Sudova statystyka* [Judicial statistics]. [in Ukrainian]. https://court.gov.ua/inshe/sudova_statystyka/
 - [31] *Judicial power of Ukraine*. (2015, September 1). *Informatsiia shchodo stadii rozhhliadu sudovykh sprav, zminenykh pisla 28.05.2015 r., ta zvitiv pro avtomatyzovanyi rozpodil, dostupnykh z 01.09.2015* [Information on the stages of court proceedings changed after May 28, 2015 and reports on automated distribution, available from September 1, 2015]. [in Ukrainian]. <https://court.gov.ua/fair/>
 - [32] *Yedynyi derzhavnyi reiestr sudovykh nishen* [Unified state register of court decisions]. [in Ukrainian]. <http://reiestr.court.gov.ua/>
 - [33] *Unified state register of court decisions* (n.d.). *Kryminalni spravy (do 01.01.2019). Zlochyny u sferi obihu narkotychnykh zasobiv, psykhotropnykh rechovyn, yikh analohiv abo prekursoriv ta inshi zlochyny proty zdorovia naselennia; Falsyfikatsiia likarskykh zasobiv abo obih falsyfikovanykh likarskykh zasobiv* [Criminal cases (until 01.01.2019); Crimes in the field of trafficking in narcotic drugs, psychotropic substances, their analogues or precursors and other crimes against public health; Counterfeiting of medicines or circulation of counterfeit medicines]. [in Ukrainian]. <https://reiestr.court.gov.ua/Review/61819984>
 - [34] *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy* [State Statistics Service of Ukraine]. [in Ukrainian]. <http://www.ukrstat.gov.ua/>
 - [35] *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy*. (n.d.). *Pravoporushennia* [Offense]. [in Ukrainian]. http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2005/pp_rik/pp_u/90-2002.html



Фізична терапія спастичності для корекції просторово-часових порушень ходьби в дітей із церебральним паралічем

Юн Бьон-Йоль ^{ID} B,C,D, О. Б. Неханевич ^{ID} *A,E,F

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

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 – підвищити ефективність фізичної терапії рухових розладів у дітей зі спастичною формою церебрального паралічу шляхом застосування програми терапевтичних тренувань на розробленому пристрої для реабілітації людей із порушенням функцій опорно-рухового апарату.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 30 дітей віком від 6 до 11 років зі спастичною диплегією внаслідок церебрального паралічу. Пацієнтів поділили на 2 групи. Додатково до стандартної програми реабілітації всім пацієнтам призначали терапевтичні тренування ходьби з використанням пристрою для реабілітації людей із порушенням функцій опорно-рухового апарату: I група (n = 14) – за динамічною методикою; II група (n = 16) – за статичною методикою. Досліджували просторово-часові характеристики ходьби, показники активності повсякденного життя, рівень спастичності м'язів нижньої кінцівки, функціональні характеристики ходьби; застосовували методи математичної статистики.

Результати. Застосування розробленої програми терапевтичних вправ із використанням пристрою для реабілітації людей із порушенням функцій опорно-рухового апарату позитивно вплинуло на рівень спастичності м'язів нижніх кінцівок, довжину одного циклу ходьби, швидкість ходьби, функціональний стан, поліпшило рівновагу, зменшило ризик падіння в дітей із церебральним паралічем.

Висновки. Застосування розробленої терапевтичної програми позитивно вплинуло на просторово-часові характеристики ходьби, рівновагу та функціональний стан дітей із церебральним паралічем, зменшило рівень спастичності. Збільшення довжини одного циклу ходьби відбувається протягом перших 4 тижнів тренувань, показники функціонального стану показали найбільшу динаміку тільки на 6 тижні тренувань. Розроблення реабілітаційного пристрою з можливістю переміщення та застосування методики виконання вправ із частковою нестабільною підтримкою таза абдуктором-підйомником, що рухається за вертикальною віссю, позитивно вплинуло на показники рівноваги та знизило ризик падіння.

Ключові слова: фізична терапія, гіпертонус м'язів, швидкість ходьби, функціональний стан, рівновага.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 142–148

Physical therapy of spasticity for correction of spatiotemporal impairments of gait in children with cerebral palsy

Yun Byoung Yul, O. B. Nekhanevych

The aim of the work is to increase the effectiveness of physical therapy of motor impairments in children with spastic form of cerebral palsy by applying a program of therapeutic training on the device developed for rehabilitation of people with musculoskeletal disorders.

Materials and methods. 30 children aged 6 to 11 years with cerebral palsy-associated spastic diplegia were included in the study. Patients were divided into 2 groups. In addition to the standard rehabilitation program, all patients were prescribed therapeutic gait training using a device for rehabilitation of people with musculoskeletal disorders: group I (n = 14) – according to the dynamic method; group II (n = 16) – by static method. The spatiotemporal characteristics of gait, activity daily indicators, the level of spasticity of lower extremity muscles, functional characteristics of gait, and the methods of mathematical statistics were studied.

Results. The implementation of the elaborated program of therapeutic exercises using a device for rehabilitation of people with musculoskeletal disorders had a positive effect on the level of muscle spasticity of the lower extremity, stride length, walking speed, general endurance. It also improved balance and reduced the risk of falling in children with cerebral palsy.

Conclusions. The application of the elaborated therapeutic program had a positive effect on the spatiotemporal characteristics of walking, balance and functional condition of children with cerebral palsy, as well as reduced the level of spasticity. The increase in the stride length occurs during the first 4 weeks of training, and functional condition indicators showed the greatest dynamics only after 6 weeks of training.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226890>

UDC 61:615.81-84:616-009.1-8:616.833.17-009.11

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226890](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226890)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 142–148

Key words: physical therapy, muscle hypertonia, walking speed, physical endurance, postural balance.

*E-mail: 202@dsm.a.dp.ua

Received: 01.10.2020 // Revised: 26.10.2020 // Accepted: 02.11.2020

The elaboration of the rehabilitation device with the ability to move and apply the technique of exercising with partially unstable pelvic support by the abductor-lift moving along the vertical axis, positively affected the balance and reduced the risk of falling.

Key words: physical therapy, muscle hypertonia, walking speed, physical endurance, postural balance.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 142–148

Физическая терапия спастичности для коррекции пространственно-временных нарушений ходьбы у детей с церебральным параличом

Юн Бьон-Йоль, О. Б. Неханевич

Цель работы – повысить эффективность физической терапии двигательных нарушений у детей со спастической формой церебрального паралича путем применения программы терапевтических тренировок на разработанном устройстве для реабилитации людей с нарушением функций опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы. В исследование включили 30 детей в возрасте от 6 до 11 лет со спастической диплегией вследствие церебрального паралича. Пациентов поделили на 2 группы. Дополнительно к стандартной программе реабилитации всем пациентам назначали терапевтические тренировки ходьбы с использованием устройства для реабилитации людей с нарушением функций опорно-двигательного аппарата: I группа (n = 14) – по динамической, II группа (n = 16) – по статической методике. Исследовали пространственно-временные характеристики ходьбы, показатели активности повседневной жизни, уровень спастичности мышц нижней конечности, функциональные характеристики ходьбы; применены методы математической статистики.

Результаты. Применение разработанной программы терапевтических упражнений с использованием устройства для реабилитации людей с нарушением функций опорно-двигательного аппарата позитивно повлияло на уровень спастичности мышц нижних конечностей, длину одного цикла ходьбы, выносливость, улучшило равновесие и уменьшило риск падения у детей с церебральным параличом.

Выводы. Применение разработанной терапевтической программы позитивно повлияло на пространственно-временные характеристики ходьбы, равновесие, функциональное состояние и уровень спастичности у детей с церебральным параличом. Увеличение длины одного цикла ходьбы отмечено на протяжении первых 4 недель тренировок, показатели выносливости изменились только к 6 неделе тренировок. Разработка реабилитационного устройства с возможностью перемещения и применение методики с частичной нестабильной поддержкой таза абдуктором-подъемником, который может передвигаться по вертикальной оси, позитивно повлияло на показатели равновесия и снизило риск падения.

Ключевые слова: физическая терапия, гипертонус мышц, скорость ходьбы, функциональное состояние, равновесие.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 142–148

Одна з найпоширеніших і найскладніших проблем у реабілітації дітей із церебральним параличом (ЦП) – обмеження життєдіяльності, пов'язане з виконанням довільних рухів унаслідок спастичності, дистонії, м'язових контрактур, зменшення м'язової сили, м'язової слабкості та порушення координації рухів [1]. У разі неврологічних розладів при ЦП, що не прогресують, без належної фізичної терапії відбувається збільшення тяжкості рухових порушень, а отже обмеження життєдіяльності поступово посилюється з віком [2]. Це суттєво порушує повсякденну активність пацієнтів, зокрема шляхом обмеження здатності до вільного переміщення у просторі [3]. Особливо важливими є порушення великих моторних функцій (здатності до бігу, ходьби, стояння, сидіння) [4].

Сучасні дослідження доводять обмеженість ефективності класичних підходів у реабілітації з застосуванням тільки пасивних вправ, а також на розтягнення та збільшення амплітуди рухів у суглобах. Навчання руховим навичкам при цьому не відбувається [5]. Трансформація поглядів у фізичній терапії пов'язана з еволюцією уявлень щодо механізмів моторного навчання, особливо в осіб із порушенням формування рухових навичок. Особливу увагу провідні фахівці сьогодення [2,5–7] концентрують на необхідності застосування терапевтичних утручань, що спрямовані на активне виконання значущих для пацієнта специфічних завдань та активності,

наприклад у звичних умовах. Саме такий підхід у реабілітації – виконання завдання специфічних активностей повсякденного життя є основою нейропластичності [6]. Тренування функціональної ходьби для виконання важливого для пацієнта завдання – запорука успішного засвоєння необхідної навички ходьби, позитивно впливає на кінематичні та кінетичні характеристики ходьби, що збільшує незалежність особи та ступінь її залучення у процеси повсякденного життя [7].

Традиційні підходи до розвитку рухових функцій також не враховували негативний вплив низького функціонального стану на показники пацієнтів із ЦП, зниження якого пов'язано з обмеженням щоденного загального обсягу рухів. Дослідження останніх років доводять: саме обмеження фізичної активності в дітей із ЦП – головний фактор негативного впливу на розвиток рухових можливостей, а отже обмежує життєдіяльність [2,8].

Практичний і науковий інтерес викликає також вплив циклічних вправ на рівень спастичності, обсяг пасивних та активних рухів у суглобах [9]. Опубліковано поодинокі роботи, що доводять зниження рівня спастичності під впливом ходьби та, як наслідок, збільшення обсягу рухів [7]. Але більшість науковців не визначили позитивний вплив [10].

Фахівці не мають єдиного погляду щодо ефективності використання методик парціального розвантаження

ваги тіла пацієнта протягом терапевтичних тренувань. У доступній фаховій літературі є роботи, що доводять необхідність таких утручань [11]. Але інші дослідники наводять дані про відсутність позитивного впливу на рухові функції парціальної підтримки ваги пацієнтів [12].

Незважаючи на важливі досягнення в реабілітації дітей із ЦП, немає єдиного науково обґрунтованого протоколу фізичної терапії таких пацієнтів [13]. Це вказує на недосконалість сучасних підходів до їх реабілітації та потребує узагальнення, пошуку нових методів фізичної терапії.

Мета роботи

Підвищити ефективність фізичної терапії рухових розладів у дітей зі спастичною формою церебрального паралічу шляхом застосування програми терапевтичних тренувань на розробленому пристрої для реабілітації людей із порушенням функцій опорно-рухового апарату.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 30 дітей віком від 6 до 11 років (середній вік $-8,6 \pm 1,3$ року) зі спастичною диплегією внаслідок ЦП, 14 (46,7 %) дівчат і 16 (53,3 %) хлопців. За системою класифікації великих моторних функцій (GMFCS) [1] пацієнтів поділили на групи за тяжкістю проявів ЦП: 1 група тяжкості ЦП – 7 (23,3 %) осіб, 2 група – 12 (40,0 %), 3 група – 11 (36,7 %).

Критерії залучення в дослідження: вік від 6 до 12 років, клінічна форма (двобічна спастична диплегія), тяжкість ЦП за GMFCS I–III ступенів, можливість самостійно стояти, активно крокувати, стан інтелектуальних функцій (здатність виконувати інструкції), надання письмової згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення: вік до 6 або більше ніж 12 років, істотні порушення зору, епілептичні напади в анамнезі, хірургічні втручання протягом останніх 12 місяців, застосування препаратів ботулотоксину А впродовж останніх 6 місяців, згинальні контрактури в кульшовому суглобі понад 30° , колінному суглобі понад 20° , гомілковостопному суглобі понад 15° , інші форми ЦП.

Усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, призначали стандартний комплекс заходів фізичної терапії, що передбачав виконання вправ для збільшення амплітуди рухів у суглобах, підвищення гнучкості (постізометрична релаксація), силових вправ для м'язів тулуба та кінцівок, прибрати слово для розвитку проксимальної та дистальної рівноваги на статичних і динамічних платформах, координації – вправи в ігровій формі в сенсорному басейні, диференційованого масажу.

За допомогою таблиці випадкових чисел, згенерованої у програмі Statistica 6.1, пацієнтів поділили на 2 групи дослідження, що вірогідно не відрізнялися за статтю, віком пацієнтів і тяжкістю ЦП за GMFCS ($p > 0,05$).

Додатково до стандартної програми фізичної терапії всім пацієнтам призначали терапевтичні вправи з використанням пристрою для реабілітації людей із

порушенням функцій опорно-рухового апарату (реабілітаційний пристрій) [14]. Реабілітаційний пристрій містить платформу для ніг, встановлену між двома горизонтальними опорами, та вертикальну опорну стійку з тримачами для рук. Горизонтальні опори мають передню та задню частини, оснащені колесами та з'єднані між собою перпендикулярною до них опорною рамою. На задній частині рами встановлена функціональна стійка, що розташована між спареними ведучими колесами та поєднана з вертикальною стійкою підголівника, спинкою з нижньою та верхньою рамками для розміщення пацієнта. На функціональній стінці також встановлений абдуктор-підйомник, що може переміщуватись у вертикальній площі та фіксуватись на певній висоті. Крім того, функціональна стійка обладнана пружиною, що з'єднана з верхньою рамкою для розміщення пацієнта. Тримачі для рук розташовані на передній частині опорної рами, з'єднані з опорною стійкою, кривошипним механізмом із платформою для ніг і спареними ведучими колесами. Передня горизонтальна опора обладнана стійкою управління. Ведуче колесо виконане з отворами для встановлення довжини та ширини кроку пацієнта.

Пацієнтам групи I ($n = 14$, середній вік $-8,6 \pm 1,0$ року) додатково до стандартного комплексу фізичної терапії призначали терапевтичні вправи з ходьби з використанням реабілітаційного пристрою за динамічною методикою. Вона включала мотивоване переміщення гімнастичною залом та часткову нестабільну підтримку таза пацієнта абдуктором-підйомником реабілітаційного пристрою. Методика передбачала терапевтичні тренування 1 раз на добу тривалістю 30 хвилин: 5 хв – підготовча частина (виконання пасивних та активних вправ для збільшення амплітуди рухів і сили), 20 хв – основна частина (виконання вправ на реабілітаційному пристрої в динамічному режимі), 5 хв – завершальна частина (вправи для гнучкості).

Пацієнти групи II ($n = 16$, середній вік $-8,6 \pm 1,5$ року) додатково до стандартного комплексу фізичної терапії в основній частині заняття виконували терапевтичні вправи з ходьби з використанням реабілітаційного пристрою за статичною методикою. Методика передбачала виконання вправ на реабілітаційному тренажері без переміщення та з частковим (парціальним) розвантаженням ваги тіла внаслідок стабільної (фіксованої) підтримки таза абдуктором-підйомником реабілітаційного пристрою.

Тривалість програми фізичної терапії становила 6 тижнів. Загальна кількість тренувань протягом цього терміну – 30 процедур. Частоту кроків під час виконання терапевтичного навантаження на реабілітаційному пристрої визначали за відчуттям комфорту пацієнта (на рівні 10–12 балів за суб'єктивною шкалою складності виконання фізичного навантаження (шкала Борга)) [15]. Довжину та ширину кроку визначали шляхом аналізу просторово-часових характеристик ходьби. За умови збільшення довжини та ширини кроку, що встановлювали під час наступних тестувань, на 2 і 4 тижнях тренувальної

програми довжину та ширину кроку на реабілітаційному пристрої змінювали.

Обстеження виконали до початку, на 2, 4 і 6 тижнях терапевтичних тренувань. Просторово-часові характеристики ходьби (довжини кроку, довжини одного циклу ходьби, ширини кроку, ритм ходьби) вивчали за допомогою відеофіксації та вимірювання сантиметровою стрічкою [16]. Показники активності повсякденного життя визначали за шкалою вимірювання великих моторних функцій (GMFM-66) [17]. Рівень спастичності м'язів нижньої кінцівки (литкового, чотириголового м'язів і привідних м'язів стегна) оцінювали за допомогою модифікованої шкали Ашворта [18]. Функціональні характеристики ходьби вивчали шляхом застосування стандартизованих функціональних тестів (швидкість ходьби визначали за показниками 10-метрового тесту ходьби, функціональний стан – за показниками 6-хвилинного тесту ходьби [19], рівновагу та імовірність падіння – за часовим тестом «Встань та йди!» (TUG тест) [20].

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета ліцензійних прикладних програм Statistica (6.1, серійний номер AGAR909E415822FA). Тип розподілу даних визначали за допомогою W-критерію Шапіро–Вілка. Вірогідність відмінностей між показниками визначали, враховуючи тип розподілу, за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна–Вітні та критерію хі-квадрат Пірсона. Для визначення впливу факторів виконали дисперсійний аналіз ANOVA/MANOVA. Пороговим рівнем статистичної значущості результатів вважали $p < 0,05$. Результати наведені як $M \pm SD$ для кількісних показників, відсотки – для якісних показників.

Дослідження виконали згідно з принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 р.). Дозвіл на здійснення досліджень надав комітет з етики ДЗ «ДМА». Письмову інформовану згоду надали всі батьки пацієнтів, які брали участь у дослідженні.

Результати

Використання програми фізичної терапії на розробленому реабілітаційному пристрої позитивно вплинуло на рівень спастичності м'язів нижніх кінцівок у дітей із ЦП, які взяли участь у дослідженні. Статистично значущі зміни відбулись у литкових і чотириголових м'язах нижньої кінцівки в обох групах спостереження, але у привідних м'язах стегна (тонкому, довгому привідному півсухожилковому та півперетинчастому м'язі) динаміку за рівнем м'язового тону не спостерігали (табл. 1).

Застосування розробленої програми фізичної терапії з використанням реабілітаційного пристрою позитивно вплинуло на просторово-часові показники ходьби в обох групах спостереження. Так, статистично значущо збільшилась довжина одного циклу ходьби: на 14,1 % – у I

групі, на 13,2 % – у II групі спостереження ($p < 0,05$). Статистично значущо різницю між I та II групами за абсолютним показником довжини одного циклу ходьби наприкінці дослідження не встановили (табл. 2).

Виявили істотне збільшення довжини циклу в обох групах спостереження на перших 2 тижнях застосування розробленої програми фізичної терапії при відносно стійкій довжині циклу надалі. Так, у I групі спостереження протягом перших 2 тижнів відбулося збільшення довжини циклу на $6,57 \pm 2,38$ см; це статистично значущо більше за величину приросту цього показника на 4 і 6 тижнях застосування програми ($p < 0,05$) – $1,21 \pm 1,05$ см і $0,65 \pm 1,01$ см відповідно. Аналогічні зміни спостерігали у II групі спостереження, де після двох тижнів фізичної терапії довжина одного циклу збільшилась на $6,50 \pm 1,10$ см, а впродовж наступних спостережень на 4 і 6 тижнях зафіксована динаміка на рівні $0,56 \pm 0,73$ см та $0,81 \pm 0,83$ см відповідно.

Під впливом розробленої програми фізичної терапії відбулись позитивні зміни швидкості ходьби (табл. 2). Так, за даними 10-метрового тесту ходьби, статистично значущо збільшилась швидкість ходьби у процесі тренувань і в I (з $0,46 \pm 0,17$ м·с⁻¹ до $0,62 \pm 0,18$ м·с⁻¹), і у II (з $0,52 \pm 0,16$ м·с⁻¹ до $0,63 \pm 0,16$ м·с⁻¹) ($p < 0,05$) групах; за абсолютним показником різницю між групами не встановили. Аналізуючи динаміку приросту швидкості ходьби, визначили статистично значуще його збільшення в I групі спостереження наприкінці виконання програми фізичної терапії ($p < 0,05$).

Привертає увагу динаміка приросту показника швидкості у процесі застосування терапевтичної програми. Так, найбільше, статистично значуще збільшення швидкості відбулося у I групі на 5–6 тижні застосування програми ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію спостерігали й у II групі, проте збільшення показника швидкості не досягло статистично вірогідного рівня ($p > 0,05$).

Виявили покращення показників функціонального стану за 6-хвилинним тестом ходьби в обох групах (табл. 3). Показник I групи після завершення програми фізичної терапії збільшився з $234,4 \pm 82,0$ м до $283,5 \pm 92,7$ м, у II групі – з $226,1 \pm 84,4$ м до $262,1 \pm 83,9$ м ($p < 0,05$).

Виявили особливість динаміки показників функціонального стану (табл. 3). Так, найбільший приріст довжини дистанції, яку подолали пацієнти, визначили в останні 2 тижні тренувань і в I, і в II групі спостереження ($p < 0,05$) порівняно з показниками на 2 і 4 тижні – $29,9 \pm 11,7$ м і $19,7 \pm 10,9$ м відповідно. Величина приросту дистанції в I групі більша, ніж у II групі спостереження ($p < 0,05$).

Особливий інтерес викликають результати TUG тесту, за якими встановлено, що у групі II статистично значущо знижувався час виконання стандартизованого навантаження порівняно з вихідними даними. Так, наприкінці терапевтичної програми тривалість виконання цього тесту становила $20,8 \pm 7,2$ с, що в середньому на $6,3 \pm 2,9$ с менше, ніж на початку тренувань ($p < 0,05$). У II групі зниження часу виконання TUG тесту відбулося в серед-

Таблиця 1. Динаміка рівня спастичності м'язів нижніх кінцівок за модифікованою шкалою Ашворта у процесі фізичної терапії, n = 30

М'язи нижньої кінцівки	Рівень спастичності до початку терапії, бали		Рівень спастичності після програми терапії, бали	
	I група	II група	I група	II група
Литковий	1,07 ± 0,92	0,89 ± 0,88	0,64 ± 0,74*	0,50 ± 0,73**
Чотириголовий	1,01 ± 0,90	0,94 ± 0,91	0,50 ± 0,42*	0,47 ± 0,42**
Привідні м'язи стегна	0,99 ± 0,92	0,95 ± 0,96	0,93 ± 0,78	0,91 ± 0,95

*: p < 0,05 за показником до та після застосування програми фізичної терапії в I групі спостереження; **: p < 0,05 за показником до та після застосування програми фізичної терапії у II групі спостереження; дані наведені як M ± SD.

Таблиця 2. Результати дослідження динаміки просторово-часових показників ходьби у процесі фізичної терапії, n = 30

Фаза дослідження		Довжина циклу, см		Швидкість ходьби, м·с ⁻¹	
		I група	II група	I група	II група
Скринінг		64,6 ± 15,1	68,0 ± 16,3	0,46 ± 0,17	0,52 ± 0,16
2 тиждень	Абс.	71,2 ± 15,9	74,5 ± 16,2	0,50 ± 0,18	0,55 ± 0,16
	Δ	6,57 ± 2,38	6,50 ± 1,10	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,02
4 тиждень	Абс.	72,4 ± 15,3	75,1 ± 16,0	0,33 ± 0,18	0,59 ± 0,15
	Δ	1,21 ± 1,05	0,56 ± 0,73	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,03
6 тиждень	Абс.	73,1 ± 15,5	75,9 ± 16,0	0,62 ± 0,18	0,63 ± 0,16
	Δ	0,65 ± 1,01	0,81 ± 0,83	0,10 ± 0,06	0,04 ± 0,02*
	Δ загальна	8,43 ± 2,10	7,88 ± 1,41	0,16 ± 0,05	0,11 ± 0,03*

*: p < 0,05 за показником між I та II групами спостереження; **Абс.**: абсолютне значення показника; **Δ**: різниця між показниками на відповідному тижні та попередньому тижні спостереження; **Δ загальна**: різниця між показниками до та після застосування програми фізичної терапії; дані наведені у форматі M ± SD.

Таблиця 3. Результати дослідження динаміки показників за 6-хвилинним тестом і TUG тестом у процесі фізичної терапії, n = 30

Фаза дослідження		6-хвилинний тест, м		TUG тест, с	
		I група	II група	I група	II група
Скринінг		216,7 ± 87,1	231,1 ± 84,6	27,1 ± 9,8	25,7 ± 13,1
2 тиждень	Абс.	228,1 ± 92,5	238,8 ± 85,4	26,5 ± 9,6	25,5 ± 13,2
	Δ	11,4 ± 12,8	7,6 ± 4,5	0,51 ± 0,42	0,23 ± 0,29
4 тиждень	Абс.	234,1 ± 93,4	248,5 ± 90,9	25,5 ± 8,9	25,1 ± 12,8
	Δ	6,1 ± 4,3	9,8 ± 12,1	1,1 ± 1,0	0,4 ± 0,4
6 тиждень	Абс.	264,0 ± 99,8	268,2 ± 86,0	20,8 ± 7,2	24,5 ± 12,1
	Δ	29,9 ± 11,7	19,7 ± 10,9	4,7 ± 2,0	0,6 ± 1,0*
	Δ загальна	47,3 ± 15,7	37,1 ± 12,3*	6,25 ± 2,9	1,2 ± 1,3*

*: p < 0,05 за показником між I та II групами спостереження; **Абс.**: абсолютне значення показника; **Δ**: різниця між показниками на відповідному тижні та попередньому тижні спостереження; **Δ загальна**: різниця між показниками до та після застосування програми фізичної терапії; дані наведені як M ± SD.

ньому тільки на 1,2 ± 1,3 с, що статистично значущо менше, ніж у I групі та не відрізнялося від початкового рівня. Максимальне зниження показників TUG тесту відбувалось на 5–6 тижні спостереження.

Обговорення

Результати, які отримали протягом дослідження, підтвердили дані O. Verschuren et al. [2] щодо позитивного впливу застосування вправ із ходьбою у програмах фізичної тера-

пії на просторово-часові показники ходьби та показники функціонального стану в дітей із ЦП. Найбільшу динаміку визначили саме під час застосування терапевтичних вправ із використанням мотивованого переміщення без стабільної фіксації.

На відміну від результатів дослідження K. L. Willoughby, K. J. Dodd, N. A. Shields, які показали негативний вплив тренувань із парціальною підтримкою, результати здійсненого дослідження демонструють поліпшення і просторово-часових показників ходьби, і показників

функціонального стану під час таких тренувань. Але саме застосування терапевтичних вправ без підтримки ваги тіла сприяло істотним змінам, що збігається з результатами дослідження N. N. Swe et al. [12].

Статистично значущу різницю, яку виявили в результаті оцінювання динаміки рівня спастичності після застосування розробленої програми фізичної терапії в цьому дослідженні, може пояснити виключення пацієнтів зі значними причинами обмеження рухливості в суглобах, що не виконано в роботі N. Chrysagis et al. [10].

Особливої уваги потребують дані щодо позитивного впливу циклічних терапевтичних тренувань без стабільної парціальної підтримки на показники рівноваги та зниження ризику падіння.

Висновки

1. Застосування розробленої терапевтичної програми з використанням реабілітаційного пристрою позитивно вплинуло на просторово-часові характеристики ходьби, рівновагу та функціональний стан пацієнтів із церебральним паралічем, зменшило рівень спастичності литкових м'язів і чотириголових м'язів стегна.

2. Збільшення довжини одного циклу ходьби відбувається протягом перших 4 тижнів тренувань, показники функціонального стану показали найбільшу динаміку тільки на 6 тижні тренувань. Ці дані можна використовувати для планування реабілітації з відновлення цих якостей.

3. Використання реабілітаційного пристрою з можливістю переміщення та застосування методики виконання вправ із частковою нестабільною підтримкою таза абдуктором-підйомником, що рухається за вертикальною віссю, позитивно вплинуло на показники рівноваги та знизило ризик падіння.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці програми терапевтичних утручань у дітей із геміплегічною формою церебрального паралічу, використовуючи пристрій для реабілітації осіб із порушенням опорно-рухового апарату.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»: «Медико-педагогічне забезпечення фізичної реабілітації, спортивних та оздоровчих тренувань», № державної реєстрації 0116U004468.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Юн Бьон-Йоль, аспірант каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Неханевич О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0003-0307-784X](https://orcid.org/0000-0003-0307-784X)

Information about authors:

Yun Byoung Yul, PhD Student of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine and Valeology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Nekhaneych O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine and Valeology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Сведения об авторах:

Юн Бьон-Йоль, аспирант каф. физической реабилитации, спортивной медицины и валеологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Неханевич О. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины и валеологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Список літератури

- Paulson A., Vargus-Adams J. Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. *Children*. 2017. Vol. 4, Iss. 4. P. 30-39. <https://doi.org/10.3390/children4040030>
- Exercise and physical activity recommendations for people with cerebral palsy / O. Verschuren, M. D. Peterson, A. C. Balemans, E. A. Hurvitz. *Developmental medicine and child neurology*. 2016. Vol. 58, Iss. 8. P. 798-808. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13053>
- Gorter J. W., Timmons B. W. Measurement of habitual physical activity and sedentary behavior of youth with cerebral palsy: work in progress. *Developmental medicine and child neurology*. 2014. Vol. 56, Iss. 9. P. 911. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12503>
- Mitchell L. E., Ziviani J., Boyd R. N. Habitual physical activity of independently ambulant children and adolescents with cerebral palsy: are they doing enough? *Physical therapy*. 2015. Vol. 95, Iss. 2. P. 202-211. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140031>
- Клочкова Е. В. Введение в физическую терапию: реабилитация детей с церебральным параличом и другими двигательными нарушениями неврологической природы. Москва : Теревинф, 2014. С. 98-115.
- The efficacy of functional gait training in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis / A. T. Booth, A. I. Buizer, P. Meyns et al. *Developmental medicine and child neurology*. 2018. Vol. 60, Iss. 9. P. 866-883. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13708>
- Gait training facilitates central drive to ankle dorsiflexors in children with cerebral palsy / M. Willerslev-Olsen, T. H. Petersen, S. F. Farmer, J. B. Nielsen. *Brain*. 2015. Vol. 138, Iss. 3. P. 589-603. <https://doi.org/10.1093/brain/awu399>
- Walking and Fitness Improvements in a Child With Diplegic Cerebral Palsy Following Motor-Assisted Elliptical Intervention / J. M. Burnfield, G. M. Cesar, T. W. Buster et al. *Pediatric physical therapy*. 2018. Vol. 30, Iss. 4. P. E1-E7. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000541>
- Spasticity and Its Contribution to Hypertonia in Cerebral Palsy / L. Bar-On, G. Molenaers, E. Aertbeliën et al. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 317047. <https://doi.org/10.1155/2015/317047>
- The effect of treadmill training on gross motor function and walking speed in ambulatory adolescents with cerebral palsy: a randomized controlled trial / N. Chrysagis, E. Skordilis, N. Stavrou et al. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2012. Vol. 91, Iss. 9. P. 747-760. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182643eba>
- Mutlu A., Krossschell K., Spira D. G. Treadmill training with partial body-weight support in children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology*. 2009. Vol. 51, Iss. 4. P. 268-275. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03221.x>
- Over ground walking and body weight supported walking improve mobility equally in cerebral palsy: a randomised controlled trial / N. N. Swe, S. Sendhilnathan, M. van Den Berg, C. Barr. *Clinical rehabilitation*. 2015. Vol. 29, Iss. 11. P. 1108-1116. <https://doi.org/10.1177/0269215514566249>
- Han Y. G., Yun C. K. Effectiveness of treadmill training on gait function in children with cerebral palsy: meta-analysis. *Journal of exercise rehabilitation*. 2020. Vol. 16, Iss. 1. P. 10-19. <https://doi.org/10.12965/jer.1938748.374>

- [14] Пат. 119502, Україна, МПК (2016), А61Н 3/04 (2006.01) А61G 5/02 (2006.01) А61Н 3/00. Пристрій для реабілітації людей з порушенням функцій опорно-рухового апарата / О. Б. Неханевич, А. І. Лобов, Ю. Бьон-Йоль. № а201710595; заявл. 05.12.2017; опубл. 25.06.2019, бюл. № 12.
- [15] Borg G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982. Vol. 14, Iss. 5. P. 377-381.
- [16] Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation / eds.: D. X. Cifu, D. L. Kaelin, K. J. Kowalske et al. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. 1232 p.
- [17] Development and validation of item sets to improve efficiency of administration of the 66 item Gross Motor Function Measure in children with cerebral palsy / D. J. Russell, L. M. Avery, S. D. Walter et al. *Developmental medicine and child neurology*. 2010. Vol. 52, Iss. 2. P. e48-e54. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03481.x>
- [18] Balci, B. P. (2018). Spasticity Measurement. *Noro Psikiyatr Ars.*, 55(Suppl 1), S49-S53. <https://doi.org/10.29399/npa.23339>
- [19] Comparison of Reliability between a Ten-metre and a One-minute Walking Test in Children and Adolescents with Cerebral Palsy at Mean Velocity / M. R. Volpini Lana, D. M. da Cruz dos Anjos, A. C. Moura Batista et al. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2017. Vol. 4, Iss. 2. P. 1116-1119.
- [20] One Minute Walk and modified Timed Up and Go tests in children with cerebral palsy: performance and minimum clinically important differences / S. Hassani, J. Krzak, B. Johnson et al. *Developmental medicine and child neurology*. 2014. Vol. 56, Iss. 5. P. 482-489. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12325>
- References**
- [1] Paulson, A., & Vargus-Adams, J. (2017). Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. *Children*, 4(4), 30. <https://doi.org/10.3390/children4040030>
- [2] Verschuren, O., Peterson, M. D., Balemans, A. C., & Hurvitz, E. A. (2016). Exercise and physical activity recommendations for people with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 58(8), 798-808. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13053>
- [3] Gorter, J. W., & Timmons, B. W. (2014). Measurement of habitual physical activity and sedentary behaviour of youth with cerebral palsy: work in progress. *Developmental medicine and child neurology*, 56(9), 911. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12503>
- [4] Mitchell, L. E., Ziviani, J., & Boyd, R. N. (2015). Habitual physical activity of independently ambulant children and adolescents with cerebral palsy: are they doing enough?. *Physical therapy*, 95(2), 202-211. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140031>
- [5] Klochkova, E. V. (2014). Vvedenie v fizicheskuyu terapiyu: reabilitatsiya detei s tserebral'nym paralichem i drugimi dvigatel'nymi narusheniyami nevrologicheskoi prirody [Introduction to physical therapy: rehabilitation of children with cerebral palsy and other motor impairments of neurological nature]. Moscow: Terevinf. [in Russian].
- [6] Booth, A., Buizer, A. I., Meyns, P., Oude Lansink, I., Steenbrink, F., & van der Krogt, M. M. (2018). The efficacy of functional gait training in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*, 60(9), 866-883. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13708>
- [7] Willerslev-Olsen, M., Petersen, T. H., Farmer, S. F., & Nielsen, J. B. (2015). Gait training facilitates central drive to ankle dorsiflexors in children with cerebral palsy. *Brain*, 138(Pt 3), 589-603. <https://doi.org/10.1093/brain/awu399>
- [8] Burnfield, J. M., Cesar, G. M., Buster, T. W., Irons, S. L., & Pfeiffer, C. M. (2018). Walking and Fitness Improvements in a Child With Diplegic Cerebral Palsy Following Motor-Assisted Elliptical Intervention. *Pediatric physical therapy*, 30(4), E1-E7. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000541>
- [9] Bar-On, L., Molenaers, G., Aertbeliën, E., Van Campenhout, A., Feys, H., Nuttin, B., & Desloovere, K. (2015). Spasticity and its contribution to hypertonia in cerebral palsy. *BioMed research international*, 2015, 317047. <https://doi.org/10.1155/2015/317047>
- [10] Chrysagis, N., Skordilis, E. K., Stavrou, N., Grammatopoulou, E., & Koutsouki, D. (2012). The effect of treadmill training on gross motor function and walking speed in ambulatory adolescents with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 91(9), 747-760. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182643eba>
- [11] Mutlu, A., Krosschell, K., & Spira, D. G. (2009). Treadmill training with partial body-weight support in children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology*, 51(4), 268-275. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03221.x>
- [12] Swe, N. N., Sendhilnathan, S., van Den Berg, M., & Barr, C. (2015). Over ground walking and body weight supported walking improve mobility equally in cerebral palsy: a randomised controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 29(11), 1108-1116. <https://doi.org/10.1177/0269215514566249>
- [13] Han, Y. G., & Yun, C. K. (2020). Effectiveness of treadmill training on gait function in children with cerebral palsy: meta-analysis. *Journal of exercise rehabilitation*, 16(1), 10-19. <https://doi.org/10.12965/jer.1938748.374>
- [14] Nekhanevych, O. B., Lobov, A. I., & Bon-Yol, Yu. (2019). Prystrii dlia reabilitatsii liudei z porushenniam funktsii oporno-rukhovoho aparata [Device for rehabilitation of people with disabilities of the musculoskeletal system]. Ukraine Patent UA 119502.
- [15] Borg G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*, 14(5), 377-381.
- [16] Cifu, D. X., Kaelin, D. L., Kowalske, K. J., Lew, H. L., Miller, M. A., Ragnarsson, K. T., & Worsowicz, G. (Eds.). (2016). *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation* (5th ed.). Elsevier.
- [17] Russell, D. J., Avery, L. M., Walter, S. D., Hanna, S. E., Bartlett, D. J., Rosenbaum, P. L., Palisano, R. J., & Gorter, J. W. (2010). Development and validation of item sets to improve efficiency of administration of the 66-item Gross Motor Function Measure in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 52(2), e48-e54. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03481.x>
- [18] Balci, B. P. (2018). Spasticity Measurement. *Noro Psikiyatr Ars.*, 55(Suppl 1), S49-S53. <https://doi.org/10.29399/npa.23339>
- [19] Volpini Lana, M. R., da Cruz dos Anjos, D. M., Moura Batista, A. C., Martins, E., Oliveira de Souza, K. C., & Leocadio, R. M. (2017). Comparison of Reliability between a Ten-metre and a One-minute Walking Test in Children and Adolescents with Cerebral Palsy at Mean Velocity. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 4(2), 1116-1119. <https://doi.org/10.26420/PHYSMEDREHABILINT.2017.1116>
- [20] Hassani, S., Krzak, J. J., Johnson, B., Flanagan, A., Gorton, G., 3rd, Bagley, A., Ounpuu, S., Romness, M., Tylkowski, C., & Oeffinger, D. (2014). One-Minute Walk and modified Timed Up and Go tests in children with cerebral palsy: performance and minimum clinically important differences. *Developmental medicine and child neurology*, 56(5), 482-489. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12325>